

۲۰۲۲

ویرایش بیست و یکم



لوسکالزو، فوسی، کسپر
هاوزر، لانگو، جیمسون

اصول طب داخلی هاریسون

بیماری‌های عفونی (ویروس، تک یاخته، ایدز، کرم)

مترجم: دکتر پریشاد قوام
زیر نظر دکتر حمید عمادی

اصول طب داخلی هاریسون



بیماری‌های عفونی

(ویروس، تک‌یاخته، ایدز، کرم)

اصول طب داخلی هاریسون ۲۰۲۲

بیماری‌های عفونی



(ویروس، تک‌یاخته، ایدز، کرم)

ویرایش ۲۱

مؤلفان

جوزف لوسکالزو

آنتونی فاوچی

دنيس كاسپر

استفان هاووزر

دن لانگو

لری جیمسون

ترجمه

دکتر پریشاد قوام

زیر نظر

دکتر حمید عمادی

متخصص بیماری‌های عفونی

استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران



لاری جیمسون، آنتونی فوسی، دنیس کاسپر
استفان هوسر، دن لونگو، جوزف لوسکالزو
بیماری‌های عفونی (ویروس، تک‌یاخته، ایدز، کرم)
ترجمه: دکتر پریشاد قوام
زیرنظر: دکتر حمید عمادی
فروست: ۲۳۵۵
ناشر: کتاب ارجمند
صفحه‌آرا: پرستو قدیم‌خانی
مدیر هنری: احسان ارجمند
سرپرست تولید: بهزاد صادقیان
ناظر چاپ: سعید خانکشلو
چاپ و صحافی: غزال
چاپ اول، آبان ۱۴۰۲، ۵۵۰ نسخه
شابک: ۹۷۸-۶۲۲-۲۵۷-۷۴۸-۳

www.arjmandpub.com

این اثر، مشمول قانون حمایت مؤلفان و مصنفان و هنرمندان مصوب ۱۳۴۸ است، هرکس تمام یا قسمتی از این اثر را بدون اجازه مؤلف (ناشر) نشر یا پخش یا عرضه کند مورد پیگرد قانونی قرار خواهد گرفت.

عنوان و نام پدیدآور: بیماری‌های عفونی (ویروس، تک‌یاخته، ایدز، کرم) ویرایش ۲۱ / مؤلفان جوزف لوسکالزو... [و دیگران]؛ ترجمه پریشاد قوام؛ زیرنظر حمید عمادی.
مشخصات نشر: تهران: کتاب ارجمند؛ ارجمند، ۱۴۰۲.
مشخصات ظاهری: ۶۸۸ ص. وزیری
فروست: کتاب ارجمند.
شابک: ۹۷۸-۶۲۲-۲۵۷-۷۴۸-۳
وضعیت فهرست‌نویسی: فیبا
یادداشت: کتاب حاضر ترجمه‌ی بخشی از کتاب "Harrison's principles of internal medicine, 21st, ed 2022" است.
مؤلفان جوزف لوسکالزو، آنتونی فاوچی، دنیس کاسپر، استفان هاوزر، دن لانگو، لری جیمسون. بالای عنوان: اصول طب داخلی هاریسون ۲۰۲۲.
عنوان دیگر: اصول طب داخلی هریسون. اصول طب داخلی هاریسون ۲۰۲۲.
موضوع: بیماری‌های واگیر Communicable diseases؛ عفونت، Infection؛ پزشکی داخلی؛ Internal medicine.
شناسه افزوده: لوسکالزو، جوزف، ۱۹۵۱ -م. Loscalzo, Joseph, 1951؛ قوام، پریشاد، ۱۳۶۲ -، مترجم. عمادی، حمید، ۱۳۴۴ -م. هریسون، تنسلی راندولف، ۱۹۰۰ - ۱۹۷۸ م. اصول طب داخلی هریسون.
رده‌بندی کنگره: RC۱۱۱
رده‌بندی دیویی: ۶۱۶/۹
شماره کتابشناسی ملی: ۹۳۵۵۶۲۵

مرکز پخش: انتشارات ارجمند

دفتر مرکزی: تهران بلوار کشاورز، بین خیابان کارگر و ۱۶ آذر، پلاک ۲۹۲، تلفن: ۸۸۹۸۲۰۴۰
شعبه مشهد: ابتدای احمدآباد، پاساژ امیر، طبقه پایین، انتشارات مجد دانش تلفن: ۰۵۱-۳۸۴۴۱۰۱۶
شعبه رشت: خیابان نامجو، رویروی ورزشگاه عضدی تلفن: ۰۱۳-۳۳۳۲۲۸۷۶
شعبه بابل: خیابان گنج‌افروز، پاساژ گنج‌افروز تلفن: ۰۱۱-۳۲۲۲۷۷۶۴
شعبه ساری: بیمارستان امام، رویروی ریاست تلفن: ۰۹۱۱-۸۰۲۰۰۹۰
شعبه کرمانشاه: خ مدرس، پشت پاساژ سعید، کتابفروشی دانشمند، تلفن: ۰۸۳-۳۷۲۸۴۳۸

بها: ۵۶۰۰۰۰ تومان

با ارسال پیامک به شماره ۰۲۱۸۸۹۸۲۰۴۰ در جریان تازه‌های نشر ما قرار بگیرید:
ارسال عدد ۱: دریافت تازه‌های نشر پزشکی به صورت پیامک
ارسال عدد ۲: دریافت تازه‌های نشر روان‌شناسی به صورت پیامک
ارسال ایمیل: دریافت خبرنامه الکترونیکی انتشارات ارجمند به صورت ایمیل

فهرست مطالب

بخش ۱۱ بیماری‌های ویروسی: ملاحظات کلی ۹

- فصل ۱۹۰ اصول ویروس‌شناسی پزشکی ۱۰
فصل ۱۹۱ دارودرمانی ضدویروسی، به غیر از داروهای ضد رتروویروسی ۲۴

بخش ۱۲ عفونت‌های ناشی از DNA ویروس‌ها ۴۹

- فصل ۱۹۲ عفونت‌های ویروس هرپس سیمپلکس ۵۰
فصل ۱۹۳ عفونت‌های ویروس واریسلا-زoster ۶۸
فصل ۱۹۴ عفونت‌های ویروسی اپشتاین بار شامل متونوکلیوز عفونی ۷۶
فصل ۱۹۵ سیتومگالوویروس و هرپس ویروس انسانی انواع ۶، ۷ و ۸ ۸۴
فصل ۱۹۶ مولوسکوم کونتاژیوزوم، آبله میمونی و سایر عفونت‌های پاکس ویروس‌ها ۹۴
فصل ۱۹۷ عفونت‌های پاروویروس ۹۹
فصل ۱۹۸ عفونت‌های پاپیلوماویروس انسانی ۱۰۵

بخش ۱۳ عفونت ناشی از ویروس‌های تنفسی DNA دار و RNA دار ۱۱۹

- فصل ۱۹۹ عفونت‌های تنفسی ویروسی شایع ۱۲۰
فصل ۲۰۰ آنفلوانزا ۱۴۲

بخش ۱۴ عفونت‌های ناشی از ویروس نقص ایمنی انسانی و سایر رتروویروس‌های انسانی ۱۵۷

- فصل ۲۰۱ رتروویروس‌های انسانی ۱۵۸
فصل ۲۰۲ بیماری ناشی از ویروس نقص ایمنی انسانی: ایدز و اختلالات وابسته ۱۶۸

بخش ۱۵ عفونت‌های ناشی از RNA ویروس‌ها ۲۰۳

- فصل ۲۰۳ گاستروانتریت‌های ویروسی ۲۰۴
فصل ۲۰۴ عفونت‌های انتروویروس‌ها، پارکوویروس‌ها و رتروویروس‌ها ۳۱۳
فصل ۲۰۵ سرخک (روئولا) ۳۲۶
فصل ۲۰۶ سرخجه (سرخک آلمانی) ۳۳۴
فصل ۲۰۷ اوریون ۳۴۰
فصل ۲۰۸ هاری و دیگر عفونت‌های رابدوویروسی ۳۴۶
فصل ۲۰۹ عفونت‌های ویروسی منتقل‌شونده توسط بندپایان و جوندگان ۳۵۶
فصل ۲۱۰ عفونت‌های ابولا ویروس و ماربورگ ویروس ۳۹۳

بخش ۱۶ عفونت‌های قارچی..... ۴۰۵

- فصل ۲۱۱ پاتوژنز؛ تشخیص و درمان عفونت‌های قارچی..... ۴۰۶
- فصل ۲۱۲ هیستوپلاسموزیس..... ۴۱۵
- فصل ۲۱۳ کوکسیدیوئیدومایکوزیس..... ۴۲۱
- فصل ۲۱۴ بلاستومایکوزیس..... ۴۲۷
- فصل ۲۱۵ کریپتوکوکوزیس..... ۴۳۶
- فصل ۲۱۶ کاندیدیازیس..... ۴۴۱
- فصل ۲۱۷ اسپریتیلوزیس..... ۴۵۲
- فصل ۲۱۸ موکورمایکوزیس..... ۴۶۲
- فصل ۲۱۹ مایکوزهای سطحی و مایکوزهای سیستمیک کمتر شایع..... ۴۷۱
- فصل ۲۲۰ عفونت پنوموسیستیس..... ۴۸۲

بخش ۱۷ عفونت‌های تک‌یاخته‌ای و کرمی: ملاحظات عمومی..... ۴۹۳

- فصل ۲۲۱ مقدمه‌ای بر عفونت‌های انگلی..... ۴۹۵
- فصل ۲۲۲ داروهای مورد استفاده در درمان عفونت‌های انگلی..... ۵۰۲

بخش ۱۸ عفونت‌های پروتوزوایی..... ۵۲۳

- فصل ۲۲۳ آمیبیاز و عفونت با آمیب‌های آزاد-زی..... ۵۲۴
- فصل ۲۲۴ مالاریا..... ۵۳۶
- فصل ۲۲۵ باپریوز..... ۵۶۴
- فصل ۲۲۶ لیشمانیازیس..... ۵۷۵
- فصل ۲۲۷ بیماری شاگاس و تریپانوزومیازیس آفریقایی..... ۵۸۷
- فصل ۲۲۸ عفونت‌های توکسوپلاسمایی..... ۶۰۱
- فصل ۲۲۹ عفونت‌های تک‌یاخته‌ای روده و تریکومونیازیس..... ۶۱۵

بخش ۱۹ عفونت‌های ناشی از کرم..... ۶۲۵

- فصل ۲۳۰ مقدمه‌ای بر عفونت‌های ناشی از کرم..... ۶۲۶
- فصل ۲۳۱ تریشینلوز و عفونت با سایر نماتودهای بافتی..... ۶۲۸
- فصل ۲۳۲ عفونت با نماتودهای روده‌ای..... ۶۳۵
- فصل ۲۳۳ فیلاریال و عفونت‌های مشابه..... ۶۴۴
- فصل ۲۳۴ شیسستوزومیاز و سایر عفونت‌های ناشی از ترماتودها..... ۶۵۵
- فصل ۲۳۵ عفونت‌های سستودی..... ۶۶۷

نمایه..... ۶۷۹

زمانی یکی از دوستانم در جایی مطالعه کرده بود که بیماری‌های عفونی دومین علت مرگ در سراسر دنیا هستند. او که بسیار تعجب کرده بود، علت آن را از من سؤال می‌کرد.

در پاسخ به این سؤال باید عرض شود که بیماری‌های نوپذیدی مثل HIV/AIDS، هپاتیت C، ابولا و ویروس زیکا در کنار بروز مقاومت میکروارگانیسم‌هایی مثل آسیتوباکتر، کلبسیلا، E.Coli و اتروکوک و مایکوباکتریوم توبرکلوزیس نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها و خطر استفاده از میکروارگانیسم‌ها به عنوان سلاح جنگی و احتمال بروز حملات بیوتروریستی همه تهدیدکننده سلامت عمومی جوامع بشری و باعث مرگ و میر انسان‌ها می‌باشند.

همچنین، ارتباط شناخته‌شده بعضی از بیماری‌های عفونی با کانسرها، مثل ارتباط Helicobacter pylori با اولسر پپتیک و کارسینوم معده و ارتباط Human Papilloma Virus با کانسر دهانه رحم و هپاتیت C و B با کانسر کبد باعث شده بود که در سال ۲۰۱۷ بیش از ده میلیون مرگ به علت بیماری‌های عفونی باشد.

اما با بروز پاندمی کووید ۱۹ و مرگ و میر وحشتناک این بیماری در سطح جهان، توجه ویژه به بیماری‌های عفونی و لزوم آگاهی و بالا رفتن سطح دانش ارائه‌دهندگان خدمات بهداشتی به بیماری‌های عفونی بیش از پیش در جهان آشکار شد.

در همین راستا، انتشارات کتاب ارجمند و همکاران دانشمند و پرتلاش آن اقدام به ترجمه مبحث بیماری‌های عفونی از کتاب مرجع و معتبر اصول طب داخلی هاریسون نموده‌اند که قطعاً به بالا بردن سطح دانش کلیه ارائه‌دهندگان خدمات بهداشتی و درمانی این مرز و بوم کمک خواهد نمود.

ضمن آرزوی توفیق برای این عزیزان، به همه دوستانی که در حوزه سلامت به هر شکل به مردم عزیزمان ایران خدمت می‌کنند توصیه می‌کنم که از مطالعه منابع به‌روز پزشکی غفلت نکرده و توانایی خود را برای ارائه هرچه بهتر خدمات به هموعان خود ارتقا بخشند.

آرادمند

دکتر حمید عمادی

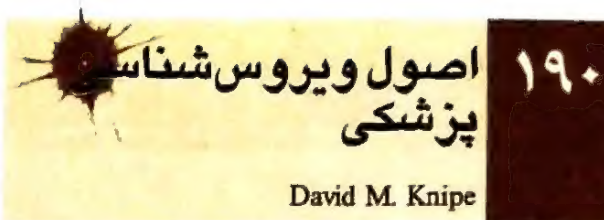
متخصص بیماری‌های عفونی

استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران



بخش ۱۱

بیماری‌های ویروسی: ملاحظات کلی



David M. Knipe

سلول جدید اشتباهاً تا بخورند. پروتئین‌های اشتباه تاخورد در پریون‌ها منجر به آسیب سلولی می‌شوند (فصل ۴۳۸).

ساختمان ویروسی

ساختارهای ویروسی بسیار متفاوتی وجود دارند ولی تقریباً تمامی آنها از تعداد اندکی اجزای ساختاری اساسی تشکیل شده‌اند. حداقل ذره ویرون از اسیدهای نوکلئیک پیچیده (ژنوم) و یک پوسته پروتئینی (کپسید^۲) تشکیل شده است (شکل ۱-۱۹۰). ترکیب ژنوم و کپسید، نوکلئوکپسید نامیده می‌شود. ژنوم در درون کپسید محافظت می‌شود. سطح خارجی ویرون‌ها می‌تواند متشکل از پروتئین کپسید یا پوشش لیپیدی اطراف کپسید باشد (شکل ۱-۱۹۰).

ژنوم‌های ویروسی می‌تواند شامل DNA یا RNA تک یا دو رشته‌ای باشد و می‌تواند یک یا چند سگمان ژنومی را در برداشته باشد. ژنوم‌های تک رشته‌ای (SS) در صورتی که حاوی سکانس‌های کد کننده الگوهای خواندن باز برای پروتئین‌های ویروسی باشند، به عنوان رشته مثبت (+) در نظر گرفته می‌شوند در حالی که اگر صرفاً حاوی سکانس‌های مکمل باشند به عنوان رشته منفی (-) تعیین می‌گردند. بنابراین یک ژنوم ویروسی RNA با رشته مثبت می‌تواند هنگام ورود به سلول میزبان به پروتئین ویروسی ترجمه شود، در حالی که یک ژنوم با رشته منفی باید به منظور ترجمه در مولکول‌های RNA مکمل کپی گردد. این معضل در ویروس‌های با رشته منفی از طریق بارگیری ترانس کریپتاز به ژنوم ویروسی قبل از تشکیل کپسید برطرف می‌گردد؛ این آنزیم‌ها ژنوم را به درون mRNA ویروسی هنگام ورود به سلول و برداشتن پوشش در درون سلول، رونویسی می‌کنند.

کپسیدهای ویروسی از زیرواحدهای تکراری پروتئین تشکیل شده‌اند چون ژنوم‌های آنها ظرفیت کدگذاری محدودی دارند. کپسیدها با چند واحد ساختاری یا کپسومر^۴ها ساخته شده‌اند که در آرایشی متقارن قرار گرفته‌اند. کپسیدها معمولاً در یکی از این دو مسیر سازمان‌دهی شده‌اند: (۱) یک تقارن ایکوزاهدرا^۵ یا گروهی براساس یک ایکوزاهدرون با محورهای تقارن دو، سه و پنج گانه که از ۲۰ وجه مثلثی تشکیل شده است یا (۲) یک تقارن مارپیچی. با این حال،

ویروس‌ها انگل‌های داخل سلولی اجباری هستند که باید جهت تکثیر وارد سلول‌ها شوند. عفونت اغلب باعث صدمه دیدن سلول میزبان می‌شود - از این رو نام «ویروس» از کلمه لاتین ویروس برای سم یا توکسین مشتق شده است. ویروس‌ها یکی از ساده‌ترین اشکال حیات می‌باشند و حداقل دارای یک ژنوم اسید نوکلئیک با پوشش پروتئینی هستند. همانند سلول‌ها از طریق تقسیم، تکثیر نمی‌شوند، در عوض ویروس‌ها این‌گونه برنامه‌ریزی شده‌اند که در داخل سلول‌ها جدا شده تا از ژنوم اسید نوکلئیک سلول جهت کدگذاری پروتئین‌های ویروسی که اسید نوکلئیک ژنوم را تکثیر می‌کنند استفاده کنند و سپس ژنوم‌های حاصله را جهت تشکیل ذرات ویروسی گرد هم آورند. ویروس‌های حاصله از سلول میزبان به صورت ویریون‌های خارج سلولی ترشح شده یا آزاد می‌شوند تا سلول‌های اطراف را آلوده نمایند. ویروس‌ها به سلول میزبان از نظر بسیاری از آنزیم‌ها و ارگانل‌ها که کربوهیدرات‌ها، لیپیدها، پیش سازهای هسته و اسیدهای نوکلئیک را سنتز می‌کنند و مولکول‌های با انرژی بالا شامل ریبوزوم‌های سلول میزبان که جهت ساختن پروتئین‌های ویروسی به کار می‌روند، وابسته هستند. در روند در اختیار گرفتن سلول میزبان، ویروس باعث مهار مسیرهای طبیعی متابولیک سلول می‌شوند و منجر به صدمه به سلول در روندی می‌گردد که منتج به اثر سیتوپاتیک (CPE) می‌شود. آسیب به سلول‌ها و مرگ سلولی می‌تواند منجر به صدمه بافتی شده و به بیماری القا شده توسط ویروس کمک نماید.

ویروس‌ها از سایر پارازیت‌های داخل سلولی مثل ویروئیدها، ویروسوئیدها^۱، پریون‌ها و باکتری‌های داخل سلولی مجزا هستند. ویروئیدها پاتوژن‌های عفونی کوچک، حلقوی، با RNA تک رشته‌ای گیاهان هستند که پوشش پروتئینی ندارند در حالی که ویروسوئیدها پاتوژن‌های عفونی کوچک، دارای RNA حلقوی هستند که به ویروس‌ها جهت تأمین پروتئین‌ها برای تکثیر خود و پوشش پروتئینی وابسته می‌باشند. پریون‌ها پروتئین‌های اشتباه تاخورد هستند که از سلولی به سلول دیگر بخش شده و باعث می‌شوند که همان مولکول‌های پروتئینی در

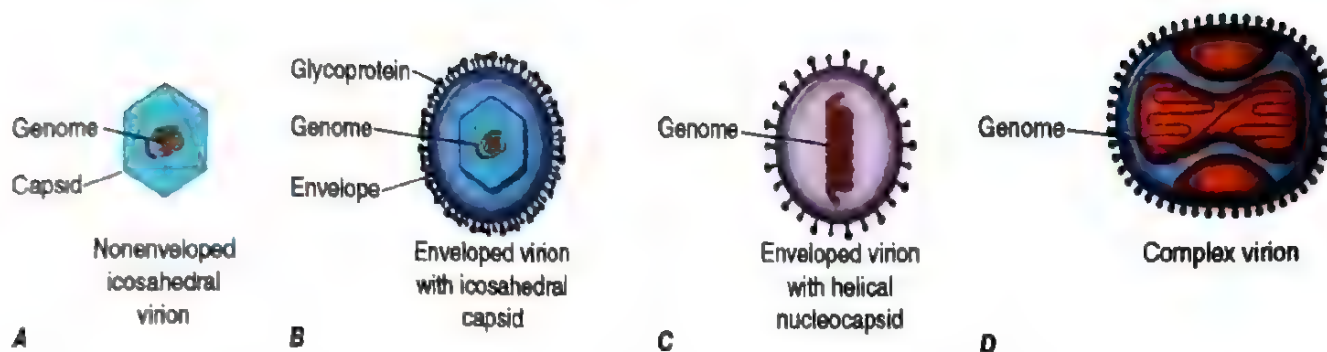
1- Virion

2- Virusoid

3- Capsid

4- Capsomer

5- icosahedral



شکل ۱-۱۹۰

دیاگرام‌های شماتیک اشکال اصلی ویروس‌های انسانی. A. کپسید ایکوزاهدراال بدون پوشش. B. کپسید

ایکوزاهدراال با پوشش لیپید. C. کپسید هلیکال با پوشش لیپید. D. ویرون پیچیده

طبقه‌بندی کرد (جدول ۱-۱۹۰)، که هر کدام از آنها ساختارهای ویرونی و ژنوم مشخصه دارند (شکل ۲-۱۹۰). طبقه‌بندی ویروس‌ها به خانواده‌ها، نسل‌ها و گونه‌ها براساس معیارهای متعددی است از جمله نوع اسید نوکلئیک ژنوم (یعنی RNA یا DNA؛ رشته ss مثبت یا منفی یا دورشته‌ای)، قرینگی کپسید (هلیکال، ایکوزاهدراال یا پیچیده)، وجود یا فقدان پوشش، حالت تکثیر، و تروپسم (نوع سلولی ترجیحی برای تکثیر) یا نوع بیماری که ایجاد می‌کند. آنالیز اخیر توالی ژنوم‌های ویروسی برخی از طبقه‌بندی‌های اصلی ویروسی را اصلاح و تجدیدنظر کرده است. کمیته بین‌المللی طبقه‌بندی ویروس‌ها هم اسامی رسمی و هم اسامی رایج ویروس‌ها را مشخص می‌کند. به عنوان مثال، ویروس هرپس سیمپلکس ۱ (HSV-1) اسم رایج هرپس ویروس انسانی ۱ است.

همانندسازی ویروسی در سلول‌ها

همانندسازی ویروسی در سلول میزبان توسط مراحل زیر رخ می‌دهد: اتصال، ورود، برداشته شدن پوشش، انتقال به محل همانندسازی، رونویسی mRNA ترجمه پروتئین‌های ویروسی، همانندسازی ژنوم ورودی، گرهمایی اجزای ویروسی انجام شده و خروج از سلول. تمامی ویروس‌ها باید توسط مکانیسم‌هایی که اجازه اتصال ویروس به سطح سلول و متعاقباً عبور از غشای پلازما و/یا سایر غشاها جهت ورود به سیتوپلاسم را می‌دهند وارد سلول‌ها شوند. بعد از ورود، مکانیسم‌های همانندسازی برای ویروس‌های مختلف براساس ماهیت ژنوم ویروسی، تفاوت می‌کند.

ویروس‌ها گهگاه ساختارهای پیچیده‌تری دارند (مثل پاکس ویروس‌ها) (شکل ۱-۱۹۰).

ویروس‌های پوشش‌دار (مثل ویروس سرخک) برای آلوده کردن سلول‌ها کارآمد هستند چون غشای لیپید ویروسی به راحتی با غشای پلاسمایی سلول میزبان یا غشاهای داخلی آمیخته می‌شود تا نوکلئوکپسید را به سیتوپلاسم سلول میزبان تحویل دهد. بنابراین این ویروس‌ها به میزان زیادی قابل انتقال هستند. پوشش لیپیدی به تخریب توسط مواد پاک‌کننده یا حلال‌های ارگانیک حساس می‌باشد؛ بنابراین ویروس‌های پوشش‌دار مثل ویروس سرخک و ویروس آنفلوانزا می‌توانند با آب و صابون یا ضدعفونی‌کننده‌های دست بر پایه الکل غیرفعال شوند. در مقابل، ویروس‌های بدون پوشش (مثل نوروویروس یا پولیوویروس) یک پوسته پروتئینی سخت دارند که مقاومت آن در برابر اسیدهای صفراوی روده باریک - یک سورفاکتانت که لیپیدها را امولسیون می‌کند - به آنها اجازه آلوده کردن روده را می‌دهد. ویروس‌های بدون پوشش، خصوصاً آنهایی که مجرای گوارشی را آلوده می‌کنند، توسط مواد پاک‌کننده یا حلال‌های ارگانیک غیرفعال نمی‌شوند و باید توسط پراکسید یا هیپوکلریت غیرفعال شوند یا از طریق شستشو با آب و صابون حذف گردند.

طبقه‌بندی ویروس‌ها

ویروس‌ها به عنوان گروهی مستقل طبقه‌بندی شده‌اند چون آنها رسماً به ارگانیسم‌های درون هیچ کدام از قلمروهای اصلی مرتبط نمی‌باشند. بالاترین سطح طبقه‌بندی ویروسی در اصل خانواده بود، اما برخی خانواده‌ها از آنجایی که بیشتر در مورد آنها دانسته شده است به دسته‌هایی طبقه‌بندی شده‌اند. ویروس‌های اصلی از نظر علاقه بالینی را می‌توان به راحتی به تعدادی از خانواده‌ها

جدول ۱-۱۹. خانواده‌های اصلی ویروس‌های بیماری‌زای انسانی

خانواده	نمونه ویروس‌ها	نوع RNA/ DNA	پوشش چربی
پیکورناویریده	کوکساکسی ویروس اکوویروس انتروویروس شامل پولیوویروس رینوویروس ویروس هپاتیت A	RNA (+)	ندارد
کالیزی ویریده	نوروویروس	RNA (+)	ندارد
هپه ویریده	ویروس هپاتیت E	RNA (+)	ندارد
توگا ویریده	ویروس سرخچه ویروس آنسفالیت اسبی شرقی ویروس آنسفالیت اسبی غربی	RNA (+)	دارد
فلاوی ویریده	ویروس تب زرد ویروس دنگو ویروس آنسفالیت سن لوئیس ویروس نیل غربی ویروس زیکا ویروس هپاتیت C ویروس هپاتیت G	RNA (+)	دارد
کرونا ویریده	SARS-CoV-1 SARS-CoV-2 ویروس سندرم تنفسی خاورمیانه	RNA (+)	دارد
رابدو ویریده	ویروس هاری ویروس استوماتیت وزیکولر	RNA (-)	دارد
فیلو ویریده	ویروس ماربورگ ویروس ایولا	RNA (-)	دارد
پارامیکسو ویریده	ویروس پاراآنفلوآنزا ویروس سنسیشیال تنفسی ویروس بیماری نیوکاسل ویروس اوریون ویروس سرخک (روئولا)	RNA (-)	دارد
اورتومیکسو ویریده	ویروس‌های آنفلوآنزای A, B و C	RNA (-)، ۸ قسمت	دارد
بونیا ویریده	هانتا ویروس ویروس آنسفالیت کالیفرنیا ویروس تب پشه خاکی	RNA (-)، ۳ قسمت	دارد
آرنا ویریده	ویروس کور یومنزیت لنفوسیتی ویروس تب لاسا ویروس تب هموراژیک آمریکای جنوبی	RNA (-)، ۲ قسمت	دارد

جدول ۱-۱۹. خانواده‌های اصلی ویروس‌های بیماری‌زای انسانی (ادامه)

خانواده	نمونه ویروس‌ها	نوع DNA RNA	پوشش چربی
رتوویریده	روتاویروس رتوویروس ویروس تب کنه‌ای کلرادو	ds RNA (-)، ۱۰ تا ۱۲ قسمت	ندارد
رتروویریده	ویروس لنفوتروپیک سلول T انسانی تیپ I و II ویروس نقص ایمنی انسانی تیپ I, II	RNA (+)، دو قسمت مشابه	دارد
هپادناویریده	ویروس هپاتیت B	ds DNA با قسمت‌های ss	دارد
پاروویریده	پاروویروس B19	ss DNA	ندارد
پاپیلوماویریده	پاپیلوماویروس انسانی	ds DNA	ندارد
پولیوماویریده	ویروس JC ویروس BK ویروس پولیوما‌ی سلول مرکل		
آدنوویریده	آدنوویروس انسانی	ds RNA	ندارد
هرپس ویریده	ویروس هرپس سیمپلکس تیپ ۱ و ۲ ویروس واریسلا-زوستر ویروس ایشتاین - بار سیتومگالو ویروس هرپس ویروس انسانی ۶ هرپس ویروس انسانی ۷ سارکوم کاپوسی ناشی از هرپس ویروس	ds DNA	دارد
پاکس ویریده	ویروس واریولا (آبله) ویروس اُرف ویروس مولوسکوم کونتازیوزوم	ds DNA	دارد






اختصارات: ds دوره‌ای؛ ss تک رشته‌ای.

■ ورود ویروسی




ویروس‌ها به گیرنده‌های مخصوص بر سطح سلول متصل می‌شوند و معمولاً توسط یکی از سه مسیر وارد می‌گردند: (۱) ادغام پوشش با سطح غشای پلاسمایی؛ (۲) اندوسیتوز به دنبال ادغام با غشای اندوزوم؛ یا (۳) لیز اندوزوم یا تشکیل منافذی در اندوزوم. ویروس‌ها اغلب به یک مولکول باردار بر سطح سلول‌ها متصل می‌شوند تا خود را روی آن متمرکز نمایند. سپس آنها به طور اختصاصی‌تر به مولکول پروتئین یا کربوهیدرات متصل

می‌شوند و این اتصال آغازگر اندوسیتوز یا ادغام پوشش ویروسی با غشای پلاسمایی سلولی است. اندوسیتوز می‌تواند توسط هر کدام از چندین مکانیسم رخ دهد از جمله اندوسیتوز با واسطه کلاترین، ماکرو پینوسیتوز، میکروپینوسیتوز و اندوسیتوز کاوتولار. بعد از ورود ویروس به وزیکل‌های اندوسیتی، اسیدی شدن وزیکل‌ها منجر به تغییرات ساختاری در گلیکو پروتئین‌های ویروسی، ادغام پوشش ویروسی با غشای اندوسیتی و آزاد شدن نوکلئوکپسید به درون سیتوپلاسم می‌شود. در مرحله ورود یا بعد




Positive-strand RNA viruses

					
Name	Picornaviridae	Caliciviridae	Togaviridae	Flaviviridae	Coronaviridae
Genome size (kb)	6.7-10	7.5	12	9-13	25-32
Envelope	No	No	Yes	Yes	Yes
Capsid symmetry	Icosahedral	Icosahedral	Icosahedral	Icosahedral	Helical


Negative-strand RNA viruses

			
Name	Rhabdoviridae	Filoviridae	Paramyxoviridae
Genome size (kb)	11-12	15-19	14-22
Envelope	Yes	Yes	Yes
Capsid symmetry	Helical	Helical	Helical


Segmented negative-strand RNA viruses

			
Name	Orthomyxoviridae	Bunyaviridae	Arenaviridae
Genome size (kb)	14	12	11
Envelope	Yes	Yes	Yes
Capsid symmetry	Helical	Helical	Helical









Segmented double-strand RNA viruses

	
Name	Reoviridae
Genome size (kb)	24
Envelope	No
Capsid symmetry	Icosahedral

Retroviruses

	
Name	Retroviridae
Genome size (kb)	7-13
Envelope	Yes
Capsid symmetry	Icosahedral

DNA viruses

							
Name	Parvoviridae	Papillomaviridae Polyomaviridae	Hepadnaviridae	Adenoviridae	Herpesviridae	Poxviridae	
Genome size	5 Kb	5–9 kbp	3 kbp	36–38 kbp	125–240 kbp	190 kbp	
Envelope	No	No	Yes	No	Yes	Yes	
Capsid symmetry	Icosahedral	Icosahedral	Icosahedral	Icosahedral	Icosahedral	Complex	

شکل ۱۹۰-۲ کلی از خانواده‌های ویروس‌های اصلی که سبب عفونت انسان می‌شوند. ویروس به واسطه نوع ژنوم دسته‌بندی شده و با مقیاس تقریبی کشیده شده‌اند. پروتوتیپ ویروس‌های هر خانواده در جدول ۱۹۰-۱ فهرست شده‌اند.

ترجمه می‌شود که از طریق پروتئاز ویروسی و سلولی شکافته می‌شود تا این موارد را تولید کند (۱) پروتئین‌های غیرساختاری که RNA ژنومی را به مولکول‌های مکمل با رشته منفی همانندسازی می‌کند و سپس به مولکول‌های RNA با رشته مثبت برمی‌گردد و (۲) پروتئین‌های ساختاری که کپسیدها را برای ویروئین‌های تولیدی گرد هم می‌آورد. همانندسازی RNA ویروسی با رشته مثبت در همانندسازی مجموعه‌های مرتبط با غشاهای سیتوپلاسمی، اغلب در کیسه‌های غشایی که محتویات را تغلیظ می‌کنند، از آنها در مقابل پاسخ‌های میزبان محافظت

از آن، ژنوم باید بدون پوشش شده یا کپسید به اندازه کافی باز شود تا اجازه رونویسی، ترجمه و/یا همانندسازی داده شود.

■ استراتژی‌های همانندسازی ویروسی

RNA ویروس‌ها با رشته مثبت ژنوم‌های RNA مربوط به پیکورنا ویروس، کالسی ویروس، هپه ویروس، توگا ویروس، فلاوی ویروس و کرونا ویروس می‌توانند مستقیماً در سیتوپلاسم بعد از برداشت پوشش کپسید یا بدون پوشش شدن، ترجمه شوند. RNA ژنومی پیکورنا ویروس به پلی پروتئینی

رونوشت‌های سلولی جدید به عنوان آغازگر عمل کنند تا mRNAهایی را به وجود آورند که به سیتوپلاسم جهت ترجمه منتقل می‌شوند. پروتئین‌ها ویروسی به هسته منتقل می‌گردند تا باعث ارتقاء همانندسازی ژنوم شوند و RNAهای رشته منفی تولیدی به سیتوپلاسم منتقل می‌گردند تا به ویروئین‌های تولیدی جوانه بزنند. برخی از بونیا ویروس‌ها و آرنا ویروس‌ها چهارچوب‌های با خواندن باز بر روی «رشته منفی» دارند. بنابراین این ویروس‌ها هر دو کدگذاری مفهوم منفی و مبهم ژنوم‌های RNA خود را به کار می‌برند. رشته‌های منفی تمام طول در مجموعه‌ای صحیح در پروتئین‌های کپسید گرد هم آمده‌اند و سپس جوانه می‌زنند تا منجر به ایجاد ویروئین‌های عفونی شوند.

RNA ویروس‌های دورشته‌ای رتروویروس‌ها و روتاویروس‌ها شامل مولکول‌های RNA دورشته‌ای (ds) متعددی می‌باشند که توسط RNA پلیمرازهای وابسته به RNA مرتبط با ویروئین (ترانس کریپتازها) رونویسی می‌شوند تا mRNAهایی تولید کنند که کدگذاری پروتئین‌های غیرساختاری و ساختاری را انجام می‌دهند. به دنبال سنتز پروتئین ویروسی، همانندسازی RNAهای رشته مثبت جهت شکل‌دهی مولکول‌های dsRNA و گردهم آمدن آنها در کپسیدهای ویروسی در ساختارهای سیتوپلاسمی ویروسی رخ می‌دهد. ویروس‌های تولیدی هنگامی که سلول‌های آلوده لیز می‌گردند، آزاد می‌شوند.

DNA ویروس‌های دو رشته‌ای اکثر ژنوم‌های ویروسی dsDNA به هسته سلول عفونی جهت رونویسی و همانندسازی منتقل می‌شوند. سلول میزبان DNA بیگانه را که به طور کامل و با الگوی طبیعی توسط نوکلئوزوم‌های هیستون بارگیری نشده است و سعی دارد که این مولکول‌ها را از نظر اپی ژنتیک خاموش کند، تشخیص می‌دهد؛ در DNA ویروس‌ها مکانیسم‌هایی تکامل یافته است که بر چنین مکانیسم‌های خاموش شده اپی ژنتیک غلبه کرده‌اند. ژنوم‌های dsDNA پاپوای ویروس‌ها و پاپیلوما ویروس‌ها با کروماتین نوکلئوزومی در ویروئین پوشیده شده‌اند و بنابراین در شکلی که به عنوان بیگانه تشخیص داده نمی‌شود به هسته تحویل داده می‌شوند. بیان ژن اولیه ویروسی توسط یک تقویت کننده در مجاورت پروموتور ژن اولیه که توسط RNA پلیمراز II سلول میزبان رونویسی می‌شود تا mRNAهای اولیه را ایجاد نماید، ارتقاء می‌یابد. پروتئین‌های اولیه باعث ارتقاء همانندسازی DNA ویروسی توسط آنزیم‌های

می‌کند و محیط اکسیداسیون - احیا (redox) که مورد نیاز همانندسازی بهینه می‌باشد را فراهم می‌کند، اتفاق می‌افتد. ویروئین‌های تولیدی هنگامی که سلول میزبان لیز شود، آزاد می‌گردند. RNA ژنوم با رشته مثبت مربوط به کالسی ویروس، ویروس هپاتیت E (یک هپه ویروس)، توگا ویروس و فلاوی ویروس ترجمه می‌شود تا پلی پروتئینی تولید نماید که هنگامی که توسط پروتئین‌های ویروسی و سلولی شکسته می‌گردند منجر به تولید پروتئین‌های غیرساختاری می‌شود که باعث همانندسازی ژنوم ویروسی به یک کپی با رشته منفی شده و سپس رشته‌های مثبت با طول کامل و یک mRNA ساب ژنومیک را می‌سازد که پروتئین‌های ساختاری را کدگذاری می‌کند. ویروئین‌های تولیدی توسط لیز سلول یا جوانه زدن بسته به اینکه آیا ویروس دارای پوشش می‌باشد یا نه، آزاد می‌گردند. ژنوم فلاوی ویروس به یک پلی پروتئین ترجمه می‌شود که توسط پروتئین‌های ویروسی و سلولی شکسته می‌شود تا باعث ایجاد پروتئین‌های غیر ساختاری و ساختاری گردد. همانندسازی ژنوم به رشته منفی به دنبال انتقال به عقب به ژنوم با رشته مثبت برای ترجمه و کپسیداسیون رخ می‌دهد. ویروئین‌های تولیدی توسط جوانه زدن آزاد می‌گردند.

RNA ویروس‌ها با رشته منفی رابندو ویروس‌ها، فیلو ویروس‌ها، و پارامیکسو ویروس‌ها یک ژنوم RNA با رشته منفی منفرد دارند که توسط RNA پلیمراز مرتبط با ویروئین (ترانس کریپتاز) رونویسی می‌شود تا mRNAهای ساب ژنومیک ایجاد نماید که رپلیکاز و پروتئین‌های ساختاری را کدگذاری می‌کند. رپلیکاز RNA رشته منفی تمام طول را به RNA رشته مثبت تمام طول کپی می‌کند و سپس به رشته منفی تمام طول برمی‌گرداند که در نوکلئوکپسیدها گردآوری شده و از سلول جوانه می‌زند تا ویروئین‌های تولیدی را شکل دهد.

ویروس‌های آنفلوآنزا، بونیاویروس‌ها و آرناویروس‌ها ژنوم‌های RNA منفی قطعه‌بندی شده دارند که توسط ترانس کریپتازهای مرتبط با ویروئین رونویسی می‌شوند تا mRNAهایی ایجاد کنند که پروتئین‌های ساختاری و غیرساختاری را کدگذاری می‌کنند. مجموعه آنزیم رپلیکاز ژنوم‌های RNA رشته منفی را به کپی‌های رشته مثبت با طول کامل کپی می‌کند و به مولکول‌های RNA رشته منفی با طول کامل برمی‌گردد. بونیا ویروس‌ها و آرناویروس‌ها به طور کامل در سیتوپلاسم تکثیر می‌یابند. در مقابل، رونویسی ویروس آنفلوآنزا در هسته رخ می‌دهد، تا

میزبان می‌شوند و ژن‌های تأخیری سپس رونویسی می‌گردند. پروتئین‌های تأخیری باعث کدگذاری پروتئین‌های کپسید می‌شوند تا ویریون‌های تولیدی را گرد هم آورند.

ژنوم‌های dsDNA آدنووایروس‌ها به هسته سلول آلوده پوشیده شده با پروتئین ویروسی که ژنوم‌های ویروسی را از مکانیسم‌های خاموش کننده اپی ژنتیک میزبان مخفی می‌کند، تحویل داده می‌شود. DNA ژنوم‌های ویروسی به منافذ هسته‌ای منتقل و از ورای آنها آزاد می‌گردند و توسط RNA پلیمراز II سلول میزبان رونویسی می‌شوند تا mRNAهای پیش اولیه تولید گردد. پروتئین‌های پیش اولیه منجر به ارتقای رونویسی mRNAهای اولیه می‌شوند که پروتئین‌های آنها باعث ارتقاء همانندسازی DNA ویروسی می‌گردد. پروتئین‌های تأخیری کدگذاری پروتئین‌های ساختاری ویریون را انجام می‌دهند.

ژنوم‌های dsDNA هرپس ویروس‌ها که با هیستون‌ها در ویریون پوشیده نشده‌اند به منافذ هسته‌ای سلول آلوده منتقل می‌شوند و به درون هسته آزاد می‌گردند. DNA برهنه به سرعت با هیستون‌هایی بارگیری می‌شود که دارای تغییرات خاموش کننده توسط مکانیسم‌های سلول میزبان هستند؛ با این حال، یک تقویت کننده ویروسی و یک پروتئین ویریون که از آنزیم‌های میزبان جهت سازمان دهی مجدد کروماتین استفاده می‌کنند، امکان رونویسی و بیان ژن بسیار زودرس را فراهم می‌کند. پروتئین‌های بسیار زودرس باعث ارتقای رونویسی ژن اولیه می‌شوند. در بین پروتئین‌های E، ۸ یا ۹ پروتئین ویروسی از جمله DNA پلیمراز ویروسی جهت سنتز DNA ویروسی ضروری است. سپس ژن‌های تأخیری باعث کدگذاری پروتئین‌ها برای تجمع ویریون می‌گردند.

در مقابل، پاکس ویروس‌ها به طور کامل در سیتوپلاسم تکثیر می‌گردند - محلی نامعمول برای تکثیر dsDNA ویروس. در نتیجه آنها بسیاری از آنزیم‌ها و فاکتورهای مورد نیاز برای رونویسی ویروسی و همانندسازی ژنوم را کدگذاری می‌کنند. RNA پلیمراز وابسته به DNA مرتبط با ویریون کدگذاری شده توسط ویروس باعث رونویسی ژنوم ویروسی در سیتوپلاسم سلول آلوده می‌شود تا mRNAهای اولیه ایجاد گردند. mRNAهای اولیه باعث کدگذاری سایر عوامل رونویسی و عوامل همانندسازی DNA از جمله یک DNA پلیمراز ویروسی می‌شوند. بعد از همانندسازی DNA، یک مجموعه کامل از پروتئین‌های ویروسی مورد نیاز برای تجمع ویروس‌های تولیدی توسط رونویسی میانی و دیر هنگام تولید می‌شود.

DNA ویروس‌های تک رشته ژنوم‌های ssDNA

پاروویروس‌ها به هسته سلول آلوده تحویل داده می‌شوند و آنزیم‌های سلول میزبان ssDNA را به dsDNA کپی می‌کنند. سپس dsDNA توسط RNA پلیمراز II سلولی رونویسی می‌شود تا mRNAهای کد کننده پروتئین‌ها را تولید کنند که باعث ارتقاء همانندسازی DNA ویروسی و تجمع کپسیدهای تولیدی می‌شوند. چگونگی مقابله پاروویروس‌ها با مکانیسم‌های خاموش کننده اپی ژنتیک میزبان شناخته نشده است.

رتروویروس‌ها ژنوم رتروویروس شامل دو مولکول

همسان ssRNA با رشته مثبت است که ترجمه نمی‌شوند ولی در عوض توسط ترانس کریپتاز معکوس ویریون هنگام ورود به سیتوپلاسم سلول میزبان در dsDNA کپی می‌شود. dsDNA توسط مجموعه اینتگرز - ترانس کریپتاز معکوس به هسته منتقل می‌گردد، جایی که اینتگرز ویروسی ادغام مولکول DNA ویروسی به کروموزوم‌های سلول میزبان را کاتالیز می‌کند تا پروویروس تولید شود. رونویسی پروویروس توسط RNA پلیمراز II میزبان منجر به تولید mRNA برای ترجمه پروتئین‌های ویروسی و برای رونوشت‌های تمام طول ویروسی برای تجمع ویریون‌های تولیدی می‌گردد.

اثرات ویروسی بر سلول میزبان

بسیاری از ویروس‌ها روندهای ماکرومولکولار سلولی مثل رونویسی سلول میزبان و سنتز پروتئین را در تلاش برای بهینه‌سازی همانندسازی خود با در اختیار گرفتن تشکیلات سلول میزبان و پیش سازهای بیوشیمیایی مهار می‌کنند. این وقایع مهاری می‌توانند منجر به آسیب سلولی و نهایتاً مرگ سلول یا نکروز شوند. اثرات اغلب با تغییرات پیشرونده در ساختار سلولی، جذاشدگی از سوسترا و تجمع و نهایتاً لیز ظاهر می‌یابند. به صورت جمعی به این تغییرات با عنوان CPE اشاره می‌شود. سلول‌ها ممکن است عفونت را به صورتی که در ادامه توصیف شده است تشخیص دهند و مسیری با نام مرگ برنامه ریزی شده سلول یا آپوپتوز را در تلاش برای محدود کردن عفونت ویروسی آغاز نمایند.

برخی ویروس‌ها باعث القای رشد سلولی میزبان جهت بهینه‌سازی همانندسازی خودشان یا تقویت سلول‌های میزبان می‌شوند. پاپووا ویروس، پاپیلوما ویروس و آدنووایروس باعث القای مرحله S سلولی جهت فعال سازی اعمال مورد نیاز برای

کفایت می‌کند. بنابراین در طی عفونت HSV، رقابتی بین بیان IFN و بیان ICP0 وجود دارد.

■ انواع عفونت‌های سلولی

تعادل عوامل پیش ویروسی و ضد ویروسی در یک سلول مشخص کننده این مسأله است که آیا اجازه همانندسازی ویروسی وجود دارد یا خیر. عفونتی که در آن ویروس تولید می‌شود، عفونت مولد^۱ است. اگر سلولی آلوده شود ولی دچار مرگ نشود، ویروس ممکن است باعث ایجاد یک عفونت پایدار گردد. عفونت مزمن در صورتی که ویروس آلوده کننده به طور مداوم تولید شود، می‌تواند ایجاد گردد. عفونت ناقص زمانی رخ می‌دهد که عفونت آغاز می‌شود ولی تکمیل نمی‌شود. در عفونت‌های ناقص، سلول ممکن است (۱) بمیرد، اگر CPEها به میزان کافی اعمال شوند، همان‌طور که در بالا توصیف شد؛ (۲) دچار تغییر شکل اکوژنیک شود؛ یا (۳) دچار یک عفونت نهفته شود که در آن هیچ عفونت ویروسی یافت نمی‌شود ولی ویروس می‌تواند در زمان‌های بعد مجدداً فعال شود. مثال‌های این عواقب عبارتند از عفونت ناقص انکوژنیک سلول‌ها توسط پولیوما ویروس سلول مرکل، عفونت مزمن سلول‌های کبدی توسط ویروس هپاتیت B، و عفونت نهفته نورون‌ها توسط HSV.

■ مراحل عفونت یک میزبان

مراحل عفونت ویروسی عبارتند از (۱) ورود به میزبان، (۲) همانندسازی اولیه و بیماری در محل ورود، (۳) انتشار در میزبان، (۴) همانندسازی ثانویه و بیماری در محل‌های جدید، (۵) ماندگاری یا پاکسازی توسط پاسخ ایمنی میزبان، و (۶) انتقال یا آزاد شدن از میزبان. عفونت میزبان می‌تواند حاد، مزمن یا نهفته باشد.

ورود سلول‌های کراتینیزه پوست زنده نیستند و بنابراین سلول‌های میزبان خوبی برای همانندسازی ویروسی نمی‌باشند. لذا ویروس‌ها باید از سطح مخاطی (مثل دهان، مکان‌های تنفسی، و بینی)، از ورای منافذ بدن (مثلاً از طریق تنفس یا بلع)، یا از طریق شکستگی پوستی (مثل محل گزش پشه یا سایر حشرات) وارد بدن میزبان شوند. به عنوان مثال پایلوما ویروس و HSV از شکستگی‌های پوستی وارد می‌شوند در حالی که

همانندسازی DNA ویروسی می‌گردند. این ویروس‌ها همچنین پروتئین‌های سلولی که رشد سلول را کنترل می‌کنند مورد هدف قرار می‌دهند، آنها را غیرفعال یا تخریب می‌کنند تا اجازه پیشرفت چرخه سلولی به مرحله S را بدهند. مطالعات در مورد مکانیسم‌های این اثرات ویروسی بر سلول‌های میزبان، ژن‌های سرکوب کننده تومور سلولی مثل ژن‌های P53 و رتینوبلاستوم pRB را تشخیص داده‌اند. ویروس اپشتاین بار باعث القای پرولیفراسیون جهت تقویت عفونت نهفته سلول میزبان که یک سلول B است می‌گردد. با این حال مکانیسم‌های ویروسی گاهی اوقات باعث القای جاودانه شدن سلولی می‌شوند که در حال حاضر تحت دگرگونی اونکوژنیک که منجر به سلول سرطانی می‌شود قرار دارد یا بعداً تحت این دگرگونی قرار می‌گیرد. برخی رتروویروس‌ها باعث کدگذاری نسخه‌های تغییر یافته ژن‌های میزبان می‌شوند که می‌تواند باعث القای دگرگونی شود. روی هم رفته این DNA ویروس‌ها و رتروویروس‌ها به نام ویروس‌های توموری نامیده می‌شوند.

پاسخ‌های ضد ویروسی میزبان و مکانیسم‌های آنتاگونیستی ویروسی

در سلول‌های میزبان مکانیسم‌های متعددی برای مقاومت در برابر عفونت ویروسی تکامل یافته است. آنها اساساً پروتئین‌های بیان شده‌ای را کد می‌کنند که همانندسازی ویروسی را در روندی به نام مقاومت درونی مهار می‌کنند. یک عامل مقاومت میزبان که به خوبی شناخته شده است، پروتئین rhesus macaque Trim5α می‌باشد که عفونت ویروس نقص ایمنی انسان (HIV) نوع ۱ را بلافاصله بعد از ورود هسته ویروسی به سیتوپلاسم مهار می‌کند.

در عوض در ویروس‌ها مکانیسم‌هایی تکامل یافته است که توسط آنها از عوامل مقاومتی در سلول‌های گونه میزبان خود فرار کرده یا آنها را خنثی می‌نمایند. پروتئین پرومیلوسیتیک لوکمی (PML) و پروتئین‌های مرتبط با آن در ساختارهای هسته‌ای دامنه ۱۰ (ND-10) در هسته سلول‌های انسان همانندسازی HSV را محدود می‌کند ولی در HSV محصول ژنی تکامل یافته است - پروتئین ۰ سلول آلوده (ICP0) که یک E3 یوبی کویتین لیگاز است - که باعث ارتقای تجزیه پروتئین PML و خنثی‌سازی این مکانیسم ضد ویروسی می‌شود. با این حال، بیان پروتئین PML از طریق علامت‌دهی اینترفرون (IFN) افزایش می‌یابد و سطوح افزایش یافته جهت کاهش عفونت HSV نوع وحشی

ویروس‌های زیکا و دانگ می‌توانند از محل گزش حشره وارد شوند.

همانندسازی اولیه و بیماری ویروس‌ها در محل

ورود به بدن تکثیر می‌یابند (یعنی محل اولیه عفونت)، دوباره به محیط ریخته می‌شوند و ممکن است باعث بیماری در محل ورود شوند و/یا انتشار یابند و بیماری سیستمیک ایجاد نمایند. به عنوان مثال ویروس‌های آنفلوآنزا می‌توانند مخاط تنفسی را آلوده کنند. نوروویروس‌ها و روتاویروس‌ها می‌توانند سلول‌های اپیتلیال در مجرای گوارشی را آلوده نمایند. ویروس‌های دانگ و زیکا می‌توانند سلول‌های دندریتی در بافت‌ها را بعد از نیش پشه آلوده کنند. اگر عفونت ویروسی باعث آسیب سلول‌ها و بافت‌ها شده و منجر به بیماری در محل ورود شود، دوره کمون بین تماس و بیماری می‌تواند به کوتاهی ۱ یا ۲ روز باشد.

انتشار ویروسی برخی عفونت‌های ویروسی در

محل اولیه لوکالیزه باقی می‌مانند، ولی سایرین از محل اولیه به محل‌های ثانویه پخش می‌شوند که در این محل‌ها ویروس‌ها سلول‌های جدید را آلوده می‌کنند و منجر به بیماری می‌گردند. این انتشار ممکن است از طریق لنف و جریان خون رخ دهد (ورمی^۱). به عنوان مثال ویروس سرخک در ابتدا در اپی‌تلیوم تنفسی تکثیر می‌شود و سلول‌های دندریتی آلوده از طریق لنف به گره‌های لنفی انتشار می‌یابند جایی که سلول‌های T و مونوسیت‌ها آلوده هستند و ویروس را از طریق جریان خون به ارگان‌ها و گره‌های لنفی سراسر بدن منتقل می‌کنند. بیماری سیستمیک می‌تواند ناشی از عفونت منتشر باشد و انتشار ویروسی به پوست باعث ایجاد راش کلاسیک سرخک می‌شود. دوره کمون ۱۰ تا ۱۴ روز از تماس تا علائم بالینی منعکس کننده زمان درگیر برای دوره‌های متعدد همانندسازی ویروسی و انتشار در بدن قبل از اینکه علائم کلاسیک راش تظاهر یابد می‌باشد. به طور مشابه، سلول‌های دندریتی و ماکروفاژهای آلوده شده با ویروس دانگ می‌توانند از طریق سیستم در گردش حرکت کنند و ویروس را به مکان‌های ثانویه که عفونت و بیماری می‌تواند دنبال کند منتقل نمایند.

از سوی دیگر انتشار ویروسی ممکن است از طریق مسیرهای عصبی توسط انتشار ترانس سیناپسی ویریون‌ها رخ دهد. ویروس‌های از راه سیناپس‌ها از سیستم عصبی محیطی به مرکزی منتشر می‌گردد تا باعث انسفالیت شود. HSV-1 باعث

عفونت اولیه در سطوح مخاطی می‌شود و سپس وارد آکسون نورون حسی شده و باعث ایجاد عفونت نهفته در بدنه سلول عصبی می‌گردد. فعال شدن مجدد معمولاً منجر به عفونت مکرر در محل عفونت اولیه می‌شود اما گهگاه ویروس می‌تواند در طول مسیرهای عصبی به سمت سیستم عصبی مرکزی حرکت نماید و باعث انسفالیت شود.

پاسخ‌های ایمنی میزبان عفونت ویروسی حاد

توسط پاسخ ایمنی ذاتی سریع، کند می‌گردد و سپس توسط پاسخ ایمنی تطابقی بعدی کنترل می‌شود.

ایمنی ذاتی بازوی اولیه پاسخ ایمنی میزبان - پاسخ ایمنی

ذاتی - سریع است و الگوی عمومی مولکول‌های ویروسی و نه آنتی‌ژن‌های خاص را تشخیص می‌دهد (تشخیص آنتی‌ژن‌های خاص طی پاسخ تطابقی بعدی رخ می‌دهد). سلول‌های میزبان با استفاده از گیرنده‌های تشخیص الگو، مولکول‌های خارجی با الگوهای موجود در میکروب‌ها (یعنی الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن [PAMPs]) را تشخیص می‌دهند. تشخیص مولکول‌های خارجی منجر به فعال شدن مسیرهای پیام‌دهی ذاتی می‌شود که باعث القای بیان IFN، سیتوکین‌ها و سایر محصولات ژنی میزبان شامل آنهایی که مرتبط با ژن‌های تحریک شده توسط IFN هستند که به عنوان مولکول‌های عامل ضد ویروسی عمل می‌کنند، می‌گردد. ssRNA ویروسی توسط گیرنده شبه Toll شماره ۷ (TLR7) و TLR8 تشخیص داده می‌شود که باعث القای رونویسی ژن‌های IFN نوع I و ژن‌های تحریک شده توسط IFN می‌گردد. IFN‌ها بر روی سلول تولیدکننده به صورت اتوکرین و بر روی سلول‌های اطراف به صورت پاراکرین عمل می‌کنند تا باعث القای بیان ژن‌های ضد ویروسی و فعال‌سازی مکانیسم‌های ضد ویروسی گردند. dsRNA توسط TLR3 تشخیص داده می‌شود که باعث فعال‌سازی بیان IFN‌های نوع I می‌شود. ssRNA و dsRNA توسط ژن I قابل القا توسط اسید ریتینوئیک (RIG-I) و آنتی‌ژن ۵ مرتبط با تمایز ملانوم (MDA5) شناسایی می‌شود که باعث القای بیان IFN نوع I می‌گردد. گلیکوپروتئین‌های ویروسی توسط TLR2 و TLR4 شناسایی می‌شوند. DNA ویروسی توسط گیرنده سیتوپلاسمی cGAS که باعث فعال‌سازی بیان IFN نوع I می‌گردد و توسط گیرنده

غنی‌سازی ویروس‌های مناسب‌تر و از دست دادن انواع کمتر مناسب گردند. این روند در پاندمی COVID-19 دیده شده است به نحوی که واریانت‌های مناسب‌تر اشکال غالب SARS-CoV-2 در جمعیت شدند.

ویروس‌ها با ژنوم‌های بخش‌بندی شده می‌توانند تحت دسته‌بندی مجدد ژنوم در سلول‌های دچار عفونت همزمان با دو سویه ویروسی قرار گیرند که نتیجه آن یک ترکیب ژنتیکی جدید برای ویروس معین است. برای مثال قطعات جدید می‌توانند در ایزوله‌های ویروسی آنفلوآنزا به وجود آیند که گمان می‌رود که بین گونه‌های انسانی موجود و سویه‌های حیوانی یا پرندگان مثل مواردی از گونه‌های خوک یا پرندۀ ترکیب مجددی باشد. این نوع از واقعه علت شیفت‌های عمده در ویروس‌های آنفلوآنزا است که به صورت دوره‌ای طی یک دهه اتفاق می‌افتد. به این تغییرات اصلی به دلیل ترکیب مجدد و استفاده از یک قطعه ژنومی جدید به عنوان شیفت آنتی ژنیک اشاره شده، برخلاف تغییرات اندک به دلیل واریاسیون‌های توالی که به عنوان دریافت آنتی ژنیک تعیین شده‌اند.

خصوصاً در DNA ویروس‌ها اما همچنین - تحت شرایط ویژه - در RNA ویروس‌ها مثل کرونا ویروس‌ها، ژنوم‌های ویروسی می‌توانند تحت نوترکیبی بین دو سویه ویروس قرار گیرند و ژنوم‌های نوترکیب با ترکیبات جدید ژن‌ها که ممکن است متناسب‌تر یا کمتر متناسب باشند تولید نمایند.

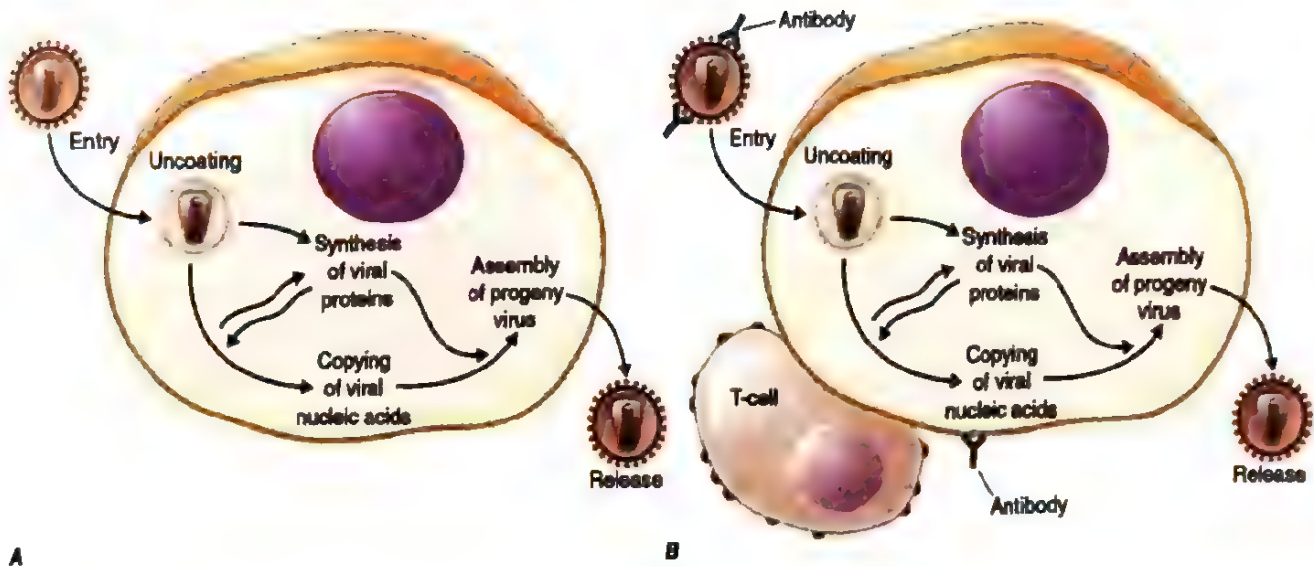
واریانت‌های ویروسی می‌توانند توانایی آلوده کردن سلول‌های گونه‌های جدید میزبان یا فرار از سدهای گونه‌ها را کسب کنند. عفونت ژئونوز زمانی رخ می‌دهد که یک ویروس از حیوانات به انسان‌ها منتشر شود، همان‌طور که تصور می‌شود هم در SARS-CoV-1 و هم در SARS-CoV-2 اتفاق افتاده باشد. جد اصلی ویروسی این ویروس‌ها - اندمیک در خفاش‌ها - تصور می‌شود که در سایر حیوانات فروخته شده در بازارهای چین پخش شده باشد، و سپس واریانت‌های ویروسی برخاسته‌اند که می‌توانستند به طور مؤثری انسان‌ها را آلوده نمایند. تکامل واریانت‌هایی که می‌توانستند به طور کارآمدی آلوده نموده و توسط انسان‌ها به عنوان عوامل عفونت تنفسی منتقل گردند، باعث ایجاد پاندمی COVID-19 شدند.

پروتئین ۱۶ القایی توسط IFN هسته‌ای (IFI16) که منجر به فعال‌سازی بیان IFN در برخی انواع سلولی و خاموش‌سازی اپی ژنتیک ژنوم DNA ویروسی در بسیاری انواع سلولی می‌گردد، تشخیص داده می‌شود. بنابراین IFI16 می‌تواند به صورت فاکتور مقاومتی به طور اساسی بیان شده یا به عنوان ژن تحریک شده توسط IFN عمل نماید. پاسخ‌های ذاتی همچنین باعث هدایت القای پاسخ‌های ایمنی تطابقی اختصاصی‌تر بعدی می‌گردند.

ایمنی تطابقی آنتی‌ژن‌های ویروسی به صورت پپتیدهایی در هر دو سلول T CD4+ و CD8+ توسط سلول‌های ارائه دهنده آنتی‌ژن ارائه می‌شوند تا این سلول‌های T را جهت تبدیل به سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن القا نمایند. آنتی‌ژن‌های ویروسی همچنین به سلول‌های B ارائه می‌شوند که باعث القای تمایز سلول‌های B تولیدکننده آنتی‌بادی می‌گردند. آنتی‌بادی‌ها می‌توانند به ویرون‌ها متصل شوند و عفونت‌زایی آنها را با ممانعت از اتصال آنها به گیرنده‌ها، ورود آنها، برداشتن پوشش آنها یا سایر مراحل در عفونت، خنثی سازند (شکل ۳-۱۹۰). آنتی‌بادی‌ها همچنین می‌توانند به آنتی‌ژن‌های ویروسی در سطح ویرون‌ها و سلول‌های آلوده متصل شوند و باعث ارتقای فاگوسیتوز، سیتوتوکسیسیته وابسته به آنتی‌بادی و لیز با واسطه مکمل گردند. سلول‌های T پپتیدهای ویروسی متصل به مولکول‌های کمپلکس اصلی سازگاری بافتی بر سطح سلول‌های آلوده را شناسایی می‌کنند و سیتوکین‌هایی تولید می‌کنند که اثر ضد ویروسی دارند یا مکانیسم‌های کشنده سلولی را فعال می‌کنند. بنابراین پاسخ‌های ایمنی تطابقی میزبان می‌توانند یا ویرون‌ها یا سلول‌های آلوده را مورد هدف قرار دهند و عفونت را پاکسازی نمایند.

تکامل ویروسی

به دلیل اینکه RNA پلیمرازهای وابسته به RNA ویروسی مستعد خطا هستند و عملکرد ویرایش‌کننده ندارند، تغییرات توالی مکرراً به ژنوم‌های آنها معرفی می‌شود. این تغییرات می‌توانند منجر به جمعیت‌ها یا تجمعات ویروسی با توالی‌های مختلف در بین یک جمعیت سلولی در یک فرد گردند. پس از انتخاب دارو، فشار ایمنی یا محدودیت میزبان، واریانت‌های از قبل موجود می‌توانند به عنوان شکل اصلی جدید ویروس ظاهر شوند. تفاوت‌ها در توانایی همانندسازی می‌توانند منجر به



شکل ۳-۱۹۰ مراحل عفونت ویروسی سلول میزبان و اثرات مکانیسم‌های عامل ایمنی. A. مراحل عفونت ویروسی سلول میزبان. مراحل عبارتند از ورود به سلول، برداشتن پوشش اسید نوکلئیک ژنومی ویروسی، سنتز پروتئین‌های ویروسی، کپی کردن اسیدهای نوکلئیک ویروسی، تجمع ویروس تولیدی، خروج، و آزادسازی از سلول میزبان. B. مکانیسم‌های مکانیسم عامل ایمنی. آنتی‌بادی‌ها می‌توانند به ویرون خارج سلولی متصل شده و عفونت‌زایی آن را از طریق ممانعت از اتصال به گیرنده سلولی، ممانعت در ورود در سایر مراحل، ممانعت از برداشتن پوشش یا ممانعت از سایر مراحل عفونت، خنثی نمایند. سلول‌های T پپتیدهای آنتی‌ژنیک ظاهر شده بر سطح سلول‌های آلوده را تشخیص می‌دهند و سیتوکین‌های ضد ویروسی تولید می‌کنند و/ یا کشته شدن سلولی را فعال می‌سازند.

سویه‌های اصلی در گردش را در هر زمان داده شده تشخیص داده‌اند. همان‌طور که واریانت‌های جدیدی به وجود آمده‌اند، هر کدام سویه غالب در گردش شده‌اند.

تشخیص و کمی‌سازی ویروس‌ها

نیاز است که ویروس‌ها و عفونت‌های ویروسی جهت هر دو اهداف بالینی و علمی، تشخیص داده و کمی‌سازی شوند. ویروس‌شناسی تشخیصی اصول علمی شرح داده شده در بالا را جهت تشخیص ویروس‌ها و شواهد عفونت در نمونه‌های بالینی، تعریف نوع ویروس حاضر در یک نمونه، و در بعضی موارد جهت کمی‌سازی میزان ویروس یا بار ویروسی در یک بیمار به کار می‌برد. مطالعات علمی این اصول را برای تشخیص و کمی‌سازی ویروس‌ها در سهام آزمایشگاهی و برای اندازه‌گیری همانندسازی ویروسی استفاده می‌نمایند.

■ تشخیص ویروس عفونی

سنجش‌های بیولوژیک باید برای تشخیص و اندازه‌گیری ویروس عفونی به کار روده عفونت‌زایی می‌تواند یا به عنوان

اپیدمیولوژی مولکولی ویروس‌ها

چندین تکنیک مولکولی اجازه تعیین ژنوتیپ ایزوله‌های ویروسی را می‌دهند. توالی‌بندی مستقیم، آنالیز پلی مورفیسم‌ها در محل‌های محدودیت شکافندگی اندونوکلاز و آنالیز واکنش زنجیره پلیمرز (PCR) اجازه جستجو برای مارکرهای ژنوتیپی در ایزوله‌ها را می‌دهد و توالی‌بندی دقیق‌ترین تعریف برای یک سویه ویروسی است. زمانی که این نوع تست‌ها به کار برده می‌شوند، دیده می‌شود که برخی ویروس‌ها (مثلاً ویروس آنفلوآنزا و ویروس سرخک) به طور عمده یک سویه شایع در جمعیت در یک زمان معین دارند. بنابراین فقط یک سویه ویروسی در بین جمعیت گسترش می‌یابد. برای سایر ویروس‌ها مثل HIV یا HSV، تقریباً هر ایزوله غیرمرتبط می‌تواند توسط این تست‌ها افتراق داده شود، و سویه‌های بسیاری نهفته هستند و در بین جمعیت منتشر می‌شوند و به طور موازی در حال تکامل هستند. با این تکنیک‌های مولکولی، مارکرهای ژنوتیپی می‌توانند جهت مشخص کردن اینکه آیا یک ویروس از یک فرد به فرد دیگر منتقل شده است، به کار رود.

مطالعات توالی‌بندی ژنومیک SARS-CoV-2 تعدادی از

کشف نقطه مراقبت ژنوم‌های ویروسی منتقل شده‌اند.

آنتی‌ژن‌های ویروسی آنتی‌ژن‌های ویروسی می‌توانند توسط روش‌های ایمونولوژیک مثل ایمونوفلورسانس و سنجش ایمونوسوربنت آنزیم (EIA) کشف شوند. ایمونوفلورسانس شامل فیکساسیون و نفوذپذیری سلول‌ها یا بافت‌ها از نمونه‌های بالینی و واکنش با یا (۱) آنتی‌بادی ضد ویروسی کونژوگه به فلوروفور (ایمونوفلورسانس مستقیم) یا (۲) آنتی‌بادی ضد ویروسی به دنبال یک آنتی‌بادی ضد ایمونوگلوبولین کونژوگه به یک فلوروفور (ایمونوفلورسانس غیرمستقیم) با تشخیص فلوروفور توسط میکروسکوپ فلورسانس در هر دو مورد می‌باشد.

EIA مستلزم بی‌حرکتی آنتی‌بادی ضد ویروسی بر یک سوبسترا مثل حفره میکروتیتر، انکوباسیون نمونه بیمار در حفره و انکوباسیون بیشتر با یک آنتی‌بادی متصل به یک آنزیم می‌باشد. آنزیم متصل شده سپس توسط تولید یک سوبسترای رنگی که می‌تواند با اسپکترومتری خوانده شود، اندازه‌گیری می‌گردد.

هم‌آگلوتیناسیون برخی ویروس‌ها توانایی پیوند متقابل و آگلوتینه کردن سلول‌های قرمز خون گونه‌های خاص را دارند، روندی که هم‌آگلوتیناسیون نامیده می‌شود. تیتر ویروسی توسط معکوس آخرین ترقیق نمونه که باعث هم‌آگلوتیناسیون می‌گردد، اندازه‌گیری می‌شود.

سنجش‌های کمی ویروس‌ها ویروس‌ها می‌توانند از لحاظ تعداد ذرات ویرون و/یا عفونت‌زایی کمی‌سازی شوند. تعداد ذرات ویرون در یک نمونه می‌تواند توسط رنگ‌آمیزی منفی و مشاهده توسط EM تعیین گردند. تعداد ژنوم‌های DNA ویروسی می‌تواند توسط PCR مشخص شوند و ژنوم‌های RNA می‌تواند توسط PCR ترانس کریپتاز معکوس (RT-PCR) همان‌طور که در بالا توصیف شده است، تعیین شوند. از سویی دیگر ذرات ویروسی تصفیه شده می‌توانند به طریق بیوشیمیایی توسط سنجش‌های اسپکتروفتومتری که پروتئین ویروسی را اندازه‌گیری می‌کنند، کمی‌سازی شوند.

تعداد ذرات عفونی می‌تواند توسط سنجش ترقیق نقطه انتهایی که در آن ویروس تا زمانی که فقط نیمی از کشت‌ها عفونی هستند ترقیق می‌گردد، کمی‌سازی شوند؛ این غلظت دوز

توانایی آلوده کردن حیوان‌ها و ایجاد بیماری یا به عنوان توانایی آلوده کردن سلول‌های کشت داده شده و ایجاد CPE اندازه‌گیری شود. به عنوان مثال ویروس SARS-CoV-1 در ابتدا توسط معرفی نمونه سواب اوروفارنژیال به کشت‌های سلول vero و تشخیص CPE جدا شد.

■ تشخیص ذرات ویروسی، اجزای آنها و محصولات ژن ویروسی

ذرات ویروسی میکروسکوپ الکترونی (EM) باید جهت رؤیت مستقیم ویرون‌ها به کار رود، چون ویروس‌ها (بجز پاکس ویروس‌ها) کوچکتر از وضوح میکروسکوپ نوری هستند. ویرون‌ها می‌توانند توسط EM با رنگ‌آمیزی منفی خود ویرون‌ها یا توسط EM عبوری سلول‌های عفونی مشاهده شوند. همان‌طور که در بالا اشاره شد برای اولین بار ذرات ویروسی SARS در بخش‌های سلول‌های vero که با نمونه‌هایی از بیماران آلوده شده بودند، مشاهده گردید. کشت سلولی مواد شناور بر سطح ذرات کرونا ویروس را توسط EM رنگ‌آمیزی منفی نشان داد. روش اخیر همچنین جهت کشف ذرات ویروسی در مدفوع حین طغیان‌های گاستروانتریت به کار رفته است. آنتی‌بادی‌های مخصوص پروتئین‌های کپسید ویروسی اغلب در این سنجش به کار می‌روند تا ویروس را تغلیظ و تشخیص آن را تقویت نمایند.

اسید نوکلئیک‌های ویروسی اسید نوکلئیک‌های ویروسی توسط روش‌های تقویتی شامل PCR با پرایمرهای مخصوص که تعداد خیلی اندکی از مولکول‌های اسید نوکلئیک ویروسی را تقویت می‌کند، کشف شده‌اند. این روش‌ها می‌توانند تقویت مستقیم DNA در نمونه‌های بالینی را جهت کشف و کمی‌سازی ژنوم‌های DNA ویروسی به کار ببرند؛ از سوی دیگر آنها می‌توانند ترانس کریپتاز معکوس RNA را به دنبال PCR جهت کشف محصول DNA در نمونه‌های بالینی به عنوان وسیله‌ای برای کشف توالی‌های RNA ویروسی به کار ببرند. پرایمرهای متعددی می‌توانند در واکنش چندگانه جهت کشف پاتوژن‌های متعدد استفاده شوند. پروسه جداسازی اسید نوکلئیک، ترانس کریپتاز معکوس و PCR خودکار شده است و ابزارهای توان عملیاتی بالا بار HIV را در نمونه‌های سرم اندازه‌گیری می‌کنند. HSV-1 DNA می‌تواند در مایع مغزی نخاعی به عنوان سنجش سریع برای انسفالیت HSV، اندازه‌گیری شود. این روش‌ها همچنین به سنجش سریع برای

تشخیص آنتی‌بادی‌های خاص ویروس

وجود آنتی‌بادی‌های اختصاصی ویروس شواهدی از عفونت قبلی با یک ویروس یا تماس قبلی با آنتی‌ژن‌های ویروسی از طریق ایمنی‌زایی را ارائه می‌دهد؛ بنابراین تست‌های آنتی‌بادی از نظر بالینی بی‌نهایت مهم می‌باشند. شایع‌ترین تست‌ها برای آنتی‌بادی‌ها سنجش ایمونوسورینت مرتبط با آنزیم (ELISA) و سنجش وسترن بلات^۱ یا سنجش ایمونوبلات^۲ هستند. ELISA شامل بی‌حرکت سازی آنتی‌ژن ویروسی بر روی یک سوبسترا مثل محیط میکروتیتر، انکوباسیون با سرم بیمار، و انکوباسیون بیشتر با یک آنتی‌بادی به IgG انسان جفت شده به آنزیم است. میزان آنتی‌بادی متصل شده توسط تشخیص محصول رنگی ساخته شده توسط آنزیم متصل شده، محاسبه می‌شود. سنجش وسترن بلات شامل رزولاسیون پروتئین‌های ویروسی در ژل پلی‌آکرلامید، انتقال آن‌ها به یک غشا، انکوباسیون با سرم بیمار و انکوباسیون بیشتر با آنتی‌بادی به IgG انسانی متصل به آنزیم است. پروتئین‌ها با آنتی‌بادی‌های متصل شده به صورت یک محصول رنگی ساخته شده توسط آنتی‌بادی متصل کشف می‌گردد. وسترن بلات آنتی‌ژن با اندازه خاص را تشخیص می‌دهد و بنابراین اختصاصی‌تر از ELISA می‌باشد. به عنوان مثال تست سرولولوزیک HIV شامل غربالگری ELISA با توان عملیاتی بالا به دنبال سنجش وسترن بلات تأیید اختصاصیت هر نتیجه مثبت ELISA است.

در سنجش مهاری هم‌آگلوتیناسیون، آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای پروتئین‌های سطحی ویروسی توسط توانایی آنها در بلوک کردن هم‌آگلوتیناسیون تشخیص داده می‌شوند.

ایمنی‌زایی علیه بیماری‌های ویروسی

واکسن‌های ویروسی در بین مؤثرترین مقیاس‌های بیومدیکال و سلامت عمومی هستند که اجرا شده‌اند: از میلیون‌ها مرگ با کاربرد آنها پیشگیری شده است. این واکسن‌ها مطمئن هستند چون پروتکل‌های گسترده برای پایش ایمنی واکسن هم قبل و هم بعد از مجوز گسترش یافته‌اند. از نظر تاریخی، واکسن‌های ویروسی بر پایه یا ویروس غیرفعال یا ویروس زنده ضعیف شده بودند، به عنوان مثال به ترتیب واکسن پولیوی Salk و واکسن پولیوی زنده ضعیف شده Sabin. هر دوی این واکسن‌ها کاملاً موفق بودند و مزایای فردی ارائه می‌دادند. انواع بیشتر واکسن

عفونی کشت بافتی برای ۵۰٪ کشت‌ها یا TCID₅₀ را تعیین می‌کند. سنجش جایگزین می‌تواند مشخص کند که در کدام دوز نیمی از حیوانات آزمایشی از بیماری ویروسی فوت می‌کنند (دوز کشنده برای ۵۰٪ بیماران مورد تست یا LD₅₀). سنجش کمی‌تری از عفونت‌زایی، سنجش پلاک است. پلاک حوزه‌ای از CPE لوکالیزه قابل مشاهده است. در سنجش پلاک، ترقیق‌های نمونه ویروسی بر روی سلول‌های متصل شده به ظرف کشت قرار داده می‌شوند و پس از جذب ویروس به سلول‌ها، سلول‌ها با محیط نیمه جامد یا محیط حاوی آنتی‌بادی پوشیده می‌شوند که مانع از انتشار ویروس از ورای محیط می‌گردد. سپس ویروس فقط سلول به سلول منتشر می‌شود و منجر به ایجاد ناحیه محدود شده CPE - یک پلاک - بر روی تک لایه سلولی می‌گردد. تعداد پلاک‌های شکل گرفته توسط هر ترقیق ویروس، تیتر واحدهای تشکیل دهنده پلاک (PFUs) به ازای هر حجم از سهم ویروس را تعریف می‌کند.

برای ویروس‌هایی که انسان‌ها را آلوده می‌کنند، نسبت ذرات ویروسی به واحدهای عفونی یا نسبت ذره به PFU همیشه خیلی بیشتر از ۱ معمولاً ۱۰۰-۱۰ می‌باشد. این نتیجه دلالت بر مازاد بیش از حد ذرات می‌کند که دارای نقص هستند و/یا به عنوان عفونت‌زا در سنجش‌های آزمایشگاهی امتیاز نمی‌گیرند. بنابراین برای اهداف تجربی، به دنبال ورودی ذرات ویروسی یا به صورت بصری یا بیوشیمیایی، تضمین نمی‌کند که ناظر مسیر واقعی عفونت را دنبال کند. بر این اساس آماده‌سازی بالینی ویروس‌های به کار رفته برای واکسیناسیون، ناقل‌های واکسن، ناقل‌های ژن درمانی و ویروس‌های انکولیتیک نیاز به تعریف دقیق و مشخص در بازوی ذرات در مقایسه با واحدهای عفونت‌زا برای دوز دقیق و ایمن دارد. به عنوان مثال واکسن اخیر COVID بر پایه آدنوویروس بر اساس اندازه‌گیری اسکپتروفوتومتتریک ویریون‌های خالص کمی‌سازی شد. بعد از آغاز شدن کارآزمایی، کمتر از واکنش‌زایی مورد انتظار منجر به بررسی مجدد دوز واکسن گردید. مشخص شد که ماده کمکی کشف شده در واکسن باعث خطا در اندازه‌گیری اسپکتروفوتومتتری می‌شود که منجر به تخمین بیش از حد غلظت ویروس می‌گردد. اندازه‌گیری‌های موازی ژنوم‌های ویروسی با RT-PCR اجازه اندازه‌گیری دقیق‌تر دسته‌های ناقل واکسن را داد و دوز به نصف سطح اصلی بازنگری شد. این مثال اهمیت اندازه‌گیری دقیق ذرات ویروسی و ذرات عفونت‌زا در آماده‌سازی بالینی ویروس‌ها را نشان می‌دهد.

ژن درمانی در حال آزمایش می‌باشند. نهایتاً سویه تضعیف شده HSV بیان کننده فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت - ماکروفاژ برای درمان ملانوم به دلیل خواص انکولیتیک و ایمنی درمانی آن تأیید گردیده است. مطالعات اضافی بسیاری در حال ارزیابی ویروس‌ها برای استفاده به عنوان ناقلین و برای کاربردهای ایمنی درمانی و انکولیتیک می‌باشند.

خلاصه

همانند پارازیت‌های درون سلولی، ویروس‌ها وارد سلول‌های میزبان می‌شوند، تکثیر می‌یابند و به شکل ویروس‌های تولیدی جدید منتشر می‌گردند. آسیب به سلول میزبان ناشی از ورود ویروسی ممکن است منجر به صدمه بافتی و ارگانی شود. دانش پایه در مورد مکانیسم‌های عفونت زمینه‌ای توسط ویروس‌ها و همانندسازی آنها که انسان‌ها را آلوده می‌نماید اساس مطالعات طبی پاتوژنز ویروسی، واکشن‌های ویروسی، داروهای ضدویروسی و استفاده از ویروس‌ها به عنوان درمان است. دانش گسترده در مورد تمامی ویروس‌ها جهت آمادگی ما برای پاندمی یا اپیدمی ویروسی بعدی، الزامی می‌باشد.

■ برای مطالعه بیشتر

- HELENIUS A: Virus entry: Looking back and moving forward. J Mol Biol 43:1853, 2018.
- HOWLEY PM et al (eds): Fields Virology: Vol. 1: Emerging Viruses, 7th ed. Philadelphia, Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health, 2020.
- KNIPEDM, HOWLEY PM (eds): Fields Virology, 6th ed. Philadelphia, Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health, 2013.
- KNIFE DM et al: Ensuring vaccine safety. Science 370:1274, 2020.
- KSIAZEK TG et al: A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. N Engl J Med 348:1953, 2003.
- VOYSEY M et al: Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: An interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. Lancet 397:99, 2021.
- ZHOU P et al: A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature 579:270, 2020.

تولید شده‌اند از جمله مواردی بر پایه پروتئین‌های نوترکیب، ناقلین ویروسی و اخیراً mRNA. برای هر ویروس روش بهینه ایمن‌سازی و آنتی‌ژن باید بر پایه همبستگی ایمنی اختصاصی ویروس، آنتی‌بادی‌ها یا سلول‌های T مورد نیاز برای حفاظت ایمونولوژیک علیه عفونت و بیماری ایجاد شود. این مفهوم با جزئیات بیشتر در فصل ۱۲۳ آورده شده است.

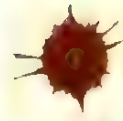
درمان‌های ضد ویروسی

■ داروهای ضد ویروسی

ویروس‌ها در سلول‌های انسان تکثیر می‌یابند و از بسیاری از تشکیلات سلول میزبان استفاده می‌کنند. بنابراین داروهای ضد ویروسی باید وقایع مخصوص ویروس را مورد هدف قرار دهند تا ایمنی را بهینه سازند. اهداف ویروسی برای داروها در مطالعات مکانیسم‌های عفونت و همانندسازی ویروسی تشخیص داده شده‌اند (فصل ۱۹۱). بسیاری از موفق‌ترین داروهای ضد ویروسی آنزیم‌های ویروسی را مورد هدف قرار می‌دهند؛ مثال‌ها عبارتند از داروهای ضد HSV که DNA پلیمرازهای ویروسی و تیمیدین کیناز را مورد هدف قرار می‌دهد (فصل ۱۹۱) و داروهای HIV که ترانس کریپتاز معکوس، پروتئاز و اینتگراز ویروسی را هدف می‌گیرد (فصل ۲۰۲).

■ ویروس‌ها به عنوان درمان

ویروس‌ها برای تعدادی از اهداف طبی از جمله تحویل ژن و کشتن سلول تومور مهندسی‌سازی شده‌اند. همان‌طور که در بالا توصیف شد ویروس‌ها به عنوان واکسن‌ها و ناقلین واکسن توسعه یافته‌اند. به عنوان مثال ناقلین بر پایه ویروس استوماتیت وزیکولار به عنوان واکسن‌های ابولا به کار رفته‌اند. ناقلین بر پایه آدنوویروس به عنوان ناقلین واکسن AIDS به کار رفته‌اند و در حال حاضر به عنوان ناقلین واکسن COVID-19 به کار می‌روند. نوترکیب‌های ویروسی شامل رتروویروس‌ها و ویروس‌های مرتبط با آدنو به عنوان ناقلین برای تحویل ژن‌ها به سلول‌ها برای درمان نقایص ژن منفرد تأیید شده‌اند. رتروویروس‌ها به کروموزوم‌های سلول ادغام می‌شوند و با بیان پایدار ترانس ژن حفظ می‌شوند، اگرچه برخی نگرانی‌ها درباره فعال‌سازی احتمالی پروموتورهای همسایه و اثرات نامطلوب به دلیل آن فعال‌سازی به وجود آمده است. ویروس‌های مرتبط با آدنو یکپارچه نیستند اما به طور پایدار حفظ می‌شوند و قادر به بیان با دوام ترانس ژن هستند. آدنوویروس‌ها و هرپس ویروس‌ها نیز به عنوان ناقلین



دارو درمانی ضد ویروسی به غیر از داروهای ضد رتروویروسی

Jeffrey I. Cohen, Eleanor Wilson

مختلف دارو می‌باشد که روندی زمان‌بر و دشوار است. پاسخ به درمان ضد ویروسی به طور سنتی به صورت بالینی ارزیابی شده است ولی PCR کمی در پایش پاسخ به درمان برای ویروس‌هایی که در خون در حال گردش هستند مفید می‌باشد (مثلاً سیستم‌گالوویروس [CMV]، ویروس‌های هپاتیت B و C به ترتیب HBV و HCV). درمان سیستمیک با ضد ویروس‌ها معمولاً مؤثرتر از درمان موضعی است ولی بیشتر با عوارض جانبی مرتبط می‌باشد.

داروهای ضد ویروسی برای عفونت‌های هرپس ویروس

■ آسیکلوویر، والاسیکلوویر، فامسیکلوویر، و پنسیکلوویر^۱

آسیکلوویر یک آنالوگ داکسی گوانوزین است و توسط تیمیدین کیناز ویروسی در سلول‌های آلوده به ویروس هرپس سیمپلکس (HSV) یا ویروس واریسل‌زوستر (VZV) به شکل مونوفسفات فسفریله می‌شود. پروتئین کینازهای سلولی دارو را بیشتر فسفریله می‌کنند تا به شکل تری فسفات فعال درآید، که DNA پلیمرز ویروسی را مهار می‌کند؛ دارو در DNA ویروسی گنجانده می‌شود تا به همانندسازی آن خاتمه دهد. والاسیکلوویر که استروالین آسیکلوویر است خیلی بهتر از آسیکلوویر جذب می‌شود؛ تبدیل سریع آن به آسیکلوویر در کبد و روده منجر به ایجاد سطوح پلاسمایی آسیکلوویر تقریباً چهار برابر بیشتر از آسیکلوویر خوراکی می‌گردد. آسیکلوویر و والاسیکلوویر توسط سازمان غذا و داروی (FDA) آمریکا برای درمان دوره‌های ابتدایی هرپس ژنیتال، هرپس ژنیتال مکرر، واریسل و زوستر تأیید شده است (جدول ۱-۱۹۱). والاسیکلوویر همچنین برای درمان هرپس لیبال (زخم‌های سرد)، برای سرکوب عود هرپس ژنیتال، و برای کاهش انتقال HSV ژنیتال تأیید گردیده است. دوزهای آسیکلوویر و والاسیکلوویر به کار رفته برای درمان عفونت‌های VZV بیشتر از دوزهای به کار رفته برای عفونت‌های HSV است چون VZV به مهار توسط این داروها کمتر حساس است. هر دو دارو فعالیت ضعیفی علیه CMV دارند. آسیکلوویر داخل وریدی برای بیماری شدید نیازمند بستری در بیمارستان به کار می‌رود؛ آسیکلوویر خوراکی یا والاسیکلوویر برای درمان سرپایی استفاده می‌شود؛ و آسیکلوویر موضعی، پنسیکلوویر و

اغلب داروهای ضد ویروسی همانندسازی RNA یا DNA ویروسی را مهار می‌کنند ولی سایر فعالیت‌ها مثل ورود ویروس، رونویسی RNA ویروسی، شکافت توسط پروتئاز ویروسی، برداشتن پوشش ویروس بعد از عفونت و آزاد شدن ویروس از سلول‌ها همگی توسط داروهای ضد ویروسی دارای مجوز مختلف مورد هدف قرار می‌گیرند. مهار همانندسازی ویروسی باعث حذف ویروس در سلول نمی‌شود؛ پاسخ‌های ایمنی سلول میزبان برای پاکسازی ویروس مهم می‌باشند. داروهای ضد ویروسی معمولاً باعث ریشه‌کنی عفونت‌های ویروسی نهفته نمی‌شوند ولی در عوض معمولاً همانندسازی ویروسی را مهار می‌کنند؛ بنابراین زمانی که درمان متوقف می‌شود ویروس می‌تواند مجدداً فعال شده و دوباره تکثیر یابد. مقاومت به داروهای ضد ویروسی به دلیل جهش در پروتئین‌های ویروسی ناشایع نمی‌باشد و در مورد RNA ویروس‌ها با نرخ جهش بالاتر نسبت به DNA ویروس‌ها، شایع‌تر است. این تفاوت ممکن است مشاهده این مسأله را که DNA ویروس‌های مقاوم به دارو مشکل بزرگتری در بیماران با ضعف ایمنی هستند در حالی که RNA ویروس‌های مقاوم به دارو می‌توانند در افراد سالم نیز یافت شوند، توضیح دهد. بیماران ممکن است مخلوطی از ویروس‌های مقاوم به دارو و ویروس‌های حساس به دارو را داشته باشند که دینامیک است و تحت فشار ناشی از دارو تغییر می‌یابد. درمان ترکیبی با بیش از یک داروی ضد ویروسی که هر کدام مکانیسم متفاوتی در عملکرد دارند، ممکن است مؤثرتر از تک درمانی خصوصاً علیه RNA ویروس‌ها باشد که امکان دارد به صورت مخلوطی با الگوهای مقاومتی مختلف تظاهر یابند. تست ضد ویروسی می‌تواند در بیمارانی که به داروهای آنتی‌ویرال پاسخ نمی‌دهند یا کسانی که پاسخ در آنها کاهش می‌یابد انجام شود. در مورد برخی ویروس‌ها چنین تست‌هایی شامل بررسی توالی ژن‌های انتخابی ویروسی است؛ با این حال در بسیاری موارد شامل رشد ویروس در حضور غلظت‌های

هرپس اورولیبیال و ژنیتال اولیه و مکرر و همچنین برای درمان سرکوب‌کننده برای این شرایط، مؤثر هستند. کرم موضعی آسیکلوویر ریزش و زمان بهبود را ۱ تا ۲ روز اگر طی روز اول از شروع علامت در بیماران با هرپس اورولیبیال یا ژنیتال مکرر تجویز شود، کاهش می‌دهد. آسیکلوویر خوراکی یا والاسیکلوویر شدت واریسلا را زمانی که در طی ۱ روز از شروع راش تجویز شود، کاهش می‌دهد. آسیکلوویر خوراکی، فامسیکلوویر یا والاسیکلوویر مدت درد و راش مرتبط با زوستر را اگر طی ۳ روز از شروع تجویز گردد، می‌کاهد. والاسیکلوویر خوراکی مؤثرتر از آسیکلوویر خوراکی است و معمولاً ترجیح داده می‌شود چون فراهمی زیستی خوراکی بهتری دارد و نیازی ندارد که به طور مکرر تجویز گردد. درمان سرکوب‌کننده والاسیکلوویر برای هرپس ژنیتال انتقال به شریک جنسی غیرآلوده را تا ۵۰٪ کاهش می‌دهد. آسیکلوویر وریدی برای انسفالیت هرپس و بیماری منتشر HSV یا VZV به کار می‌رود.

■ گان سیکلوویر و والگانسیکلوویر

گان سیکلوویر آنالوگ داکسی‌گوانوزین است که توسط پروتئین کیناز UL97 در سلول‌های آلوده به CMV فسفریله می‌شود و به شکل فعال خود یعنی گان سیکلوویر تری فسفات توسط پروتئین کیناز سلولی تبدیل می‌گردد. گان سیکلوویر تری فسفات هم DNA پلیمرز و ویروسی و هم الحاق گوانوزین تری فسفات به DNA ویروسی را مهار می‌کند. والگانسیکلوویر یک استروالین گان سیکلوویر است و به گان سیکلوویر در کبد و روده تبدیل می‌شود. والگانسیکلوویر فراهمی زیستی خوراکی خیلی بهتری نسبت به گان سیکلوویر دارد؛ سطوح پلاسمایی والگانسیکلوویر خوراکی و گان سیکلوویر وریدی مشابه هستند. گان سیکلوویر والگانسیکلوویر برای درمان و پیشگیری از بیماری CMV در بیماران دچار ضعف ایمنی به کار می‌رود و برای پیشگیری از عفونت CMV در دریافت‌کننده‌های پیوند و برای درمان رینیت CMV تأیید شده است. گان سیکلوویر علیه HSV، VZV، هرپس ویروس انسانی نوع ۶ (HHV-6) و ویروس هرپس B مؤثر می‌باشد. این دارو توسط کلیه‌ها دفع می‌گردد و تنظیم دوز در نارسایی کلیوی نیاز است. درمان گان سیکلوویر اغلب منجر به نوتروپنی و ترومبوسیتوپنی بعد از یک هفته می‌شود. به طور

دوکوزانول^۱ برای درمان هرپس اورولیبیال تأیید شده است ولی تأثیر خیلی کمتری نسبت به داروهای خوراکی دارد.

آسیکلوویر توسط کلیه‌ها دفع می‌شود. بنابراین دوز آسیکلوویر یا والاسیکلوویر نیازمند کاهش در نارسایی کلیوی است. عوارض جانبی سیستم عصبی مرکزی (CNS) که در اثر آسیکلوویر وریدی یا والاسیکلوویر خوراکی رخ می‌دهند در سطوح بالاتر دارویی که در افراد با نارسایی کلیوی دیده می‌شود، شایع‌تر است. نارسایی کلیوی برگشت‌پذیر به دلیل کریستالیزه شدن دارو در توبول‌های کلیوی می‌تواند با آسیکلوویر وریدی خصوصاً در افرادی که دهیدره هستند، رخ دهد. سردرد، تهوع، راش و اسهال یا آسیکلوویر گزارش شده است. جهش‌ها در تیمیدین کیناز VZV یا HSV یا به طور کمتر شایع در DNA پلیمرز و ویروسی می‌تواند منجر به مقاومت به آسیکلوویر یا والاسیکلوویر شود. ویروس‌های فاقد فعالیت تیمیدین کیناز نیز به فامسیکلوویر و گان سیکلوویر مقام هستند. HSV و VZV مقاوم به آسیکلوویر و والاسیکلوویر در افراد دارای ایمنی طبیعی، نادر می‌باشند. ویروس مقاوم با فوسکارنت یا به طور کمتر شایع سیدوفوویر درمان می‌شود. بیماری مخاطی به دلیل ویروس مقاوم در افراد دچار ضعف ایمنی گاهی اوقات با فوسکارنت، تری‌فلوریدین یا سیدوفوویر موضعی درمان می‌گردد.

فامسیکلوویر استر دی‌استیل پنسیکلوویر است که در روده و کبد به پنسیکلوویر تبدیل می‌شود. پنسیکلوویر یک آنالوگ گوانوزین است که قدرت کمتری نسبت به آسیکلوویر دارد ولی به دلیل نیمه عمر درون سلولی طولانی‌تر، فعالیت آن مشابه آسیکلوویر می‌باشد. پنسیکلوویر توسط تیمیدین VZV و HSV و کینازهای سلولی فسفریله می‌شود و فعالیت آن مشابه آسیکلوویر برای عفونت‌های HSV و VZV است. فامسیکلوویر برای درمان زوستر، سرکوب هرپس ژنیتال و درمان هرپس مخاطی پوستی مکرر در بیماران با عفونت HIV تأیید شده است. فامسیکلوویر توسط کلیه‌ها دفع می‌شود و دوز در نارسایی کلیوی تنظیم می‌گردد. عوارض جانبی ناشایع هستند و می‌توانند شامل سردرد، تهوع و اسهال باشند. مقاومت به دلیل جهش‌ها در تیمیدین کیناز ویروسی یا DNA پلیمرز می‌تواند رخ دهد.

آسیکلوویر خوراکی مدت درد و سایر علایم، زمان لازم جهت بهبود و ریزش در بیماران با اولین دوره هرپس ژنیتال زمانی که درمان طی ۶ روز از عفونت آغاز شود را کاهش می‌دهد. آسیکلوویر، والاسیکلوویر و فامسیکلوویر همگی برای درمان

جدول ۱-۱۹۱. داروهای ضد ویروسی برای درمان و پروفیلاکسی هرپس و ویروس در بزرگسالان

بیماری	دارو	راه تجویز	دوز بزرگسال	نظرات
هرپس اورولیسیال، دوره اولیه	آسیکلوویر	خوراکی	۴۰۰ میلی گرم سه بار در روز به مدت ۷ تا ۱۰ روز	مدت تب، ضایعات و ریزش ویروس را کاهش می دهد.
	والاسیکلوویر	خوراکی	یک گرم دو بار در روز به مدت ۷ تا ۱۰ روز	
	فامسیکلوویر	خوراکی	۵۰۰ میلی گرم ۲ بار در روز یا ۲۵۰ میلی گرم سه بار در روز برای ۷ تا ۱۰ روز	
هرپس اورولیسیال، عود	آسیکلوویر	خوراکی	۴۰۰ میلی گرم ۵ بار در روز به مدت ۵ روز	مدت ضایعات را برای ۱ تا ۲ روز در صورتی که طی پرودوم تجویز شود، کاهش می دهد.
	والاسیکلوویر	خوراکی	۲ گرم دو بار در روز برای ۱ روز	
	فامسیکلوویر	خوراکی	۱۵۰۰ میلی گرم ۱ بار در روز	
هرپس اورولیسیال، سرکوب	آسیکلوویر	خوراکی	۴۰۰ میلی گرم دو بار در روز	در بیماران با بیش از ۶ عود در سال، تعداد عودها را تا حدود ۵۰٪ کاهش می دهد و زمان تا اولین عود را افزایش می دهد.
	والاسیکلوویر	خوراکی	۵۰۰ میلی گرم یا ۱ گرم یک بار در روز	
	فامسیکلوویر	خوراکی	۵۰۰ میلی گرم دو بار در روز	
هرپس ژنیتال، دوره اولیه	آسیکلوویر	خوراکی	۴۰۰ میلی گرم سه بار در روز یا ۲۰۰ میلی گرم ۵ بار در روز به مدت ۷ تا ۱۰ روز	مدت علایم، ضایعات ژنیتال و ریزش ویروس را به ترتیب به مدت ۲، ۴ و ۷ روز کاهش می دهد.
	والاسیکلوویر	خوراکی	یک گرم دو بار در روز به مدت ۷ تا ۱۰ روز	
	فامسیکلوویر	خوراکی	۲۵۰ میلی گرم سه بار در روز به مدت ۷ تا ۱۰ روز	
هرپس ژنیتال، عود	آسیکلوویر	خوراکی	۸۰۰ میلی گرم سه بار در روز به مدت ۲ روز یا ۴۰۰ میلی گرم سه بار در روز به مدت ۵ روز	مدت علایم، ضایعات ژنیتال و ریزش ویروس را ۱ تا ۲ روز کاهش می دهد.
	والاسیکلوویر	خوراکی	۵۰۰ میلی گرم دو بار در روز به مدت ۳ روز یا یک گرم روزانه به مدت ۵ روز	

جدول ۱-۱۹۱. داروهای ضد ویروسی برای درمان و پروفیلاکسی هریس و بزرگسالان (ادامه)

بیماری	دارو	راه تجویز	دوز بزرگسال	نظرات
	فامسیکلوویر	خوراکی	۵۰۰ میلی گرم یک بار، سپس ۲۵۰ میلی گرم ۲ بار در روز به مدت ۲ روز	
هرپس ژنیتال، سرکوب	آسیکلوویر	خوراکی	۴۰۰ میلی گرم دو بار در روز	در بیماران با بیش از ۶ عود در سال باعث کاهش میزان عود از ۸۵-۸۰٪ به ۳۰-۲۵٪، کاهش ریزش ویروس و انتقال آن می شود.
	والاسیکلوویر	خوراکی	۲۵۰ میلی گرم دو بار در روز	
	فامسیکلوویر	خوراکی	۵۰۰ میلی گرم تا یک گرم روزانه	
انسفالیت HSV	آسیکلوویر	وریدی	۱۵-۱۰ mg/kg هر ۸ ساعت به مدت ۱۴ تا ۲۱ روز	مرگ و میر و سکل را کاهش می دهد
کراتیت HSV	آسیکلوویر	موضعی	پماد چشمی ۳٪، ۵ بار در روز	مدت بیماری را کاهش می دهد؛ آسیکلوویر بهتر تحمل می شود خصوصاً در صورت درمان طولانی
	تری فلوریدین	موضعی	محلول چشمی ۱٪، یک قطره هر ۲ ساعت در هنگام بیداری (حداکثر ۹ قطره در روز)	
	ویدارابین	موضعی	پماد ۳٪، نوار ۱/۳ اینچی ۵ بار در روز	
هرپس مخاطی پوستی در بیمار دچار ضعف سیستم ایمنی	آسیکلوویر	وریدی	۵ mg/kg هر ۸ ساعت به مدت ۷ تا ۱۴ روز	آسیکلوویر وریدی زمان بهبود مدت درد و مدت ریزش ویروس را کاهش می دهد.
	والاسیکلوویر	خوراکی	۵۰۰ میلی گرم تا یک گرم هر ۱۲ ساعت به مدت ۷ تا ۱۰ روز	
	فامسیکلوویر	خوراکی	۵۰۰ میلی گرم دو بار در روز به مدت ۷ تا ۱۰ روز	
واریسلا	آسیکلوویر	خوراکی	۲۰ mg/kg (حداکثر ۸۰۰ میلی گرم) ۵ بار در روز به مدت ۵ روز	اثر نسبتاً کمی بر علایم دارد مدت تب را ۱ روز کاهش می دهد.
	والاسیکلوویر	خوراکی	۲۰ mg/kg (حداکثر یک گرم) سه بار در روز به مدت ۵ روز	

جدول ۱-۱۹۱. داروهای ضد ویروسی برای درمان و پروفیلاکسی هرپس در بزرگسالان (ادامه)

بیماری	دارو	راه تجویز	دوز بزرگسال	نظرات
زoster	آسیکلوویر	خوراکی	۸۰۰ mg ۵ بار در روز به مدت ۷ روز	زمان برای تشکیل آخرین ضایعه جدید، ریزش ویروس و مدت درد را کاهش می‌دهد.
	والاسیکلوویر	خوراکی	یک گرم هر ۸ ساعت به مدت ۷ روز	
	فامسیکلوویر	خوراکی	۵۰۰ میلی‌گرم هر ۸ ساعت به مدت ۷ روز	
واریسلا یا زoster، منتشر	آسیکلوویر	وریدی	۱۰ mg/kg هر ۸ ساعت به مدت ۷ روز	زمان برای تشکیل آخرین ضایعه جدید و ریزش ویروس را کاهش می‌دهد، انتشار پوستی را کم می‌کند.
بیماری سیتومگالوویروس	گان سیکلوویر	وریدی	۵ mg/kg هر ۱۲ ساعت به مدت ۱۴ تا ۲۱ روز، سپس ۵ mg/kg روزانه (دوز نگهدارنده)	نوتروپنی و ترومبوسیتوپنی بعد از یک هفته شایع است.
	والگانسیکلوویر	خوراکی	۹۰۰ mg دو بار در روز به مدت ۱۴ تا ۲۱ روز، سپس ۹۰ mg روزانه (دوز نگهدارنده)	سطوح و عوارض جانبی مشابه گان سیکلوویر است.
	فوسکارنت	وریدی	۶۰ mg/kg هر ۸ ساعت به مدت ۱۴ تا ۲۱ روز، سپس ۹۰-۱۲۰ میلی‌گرم روزانه (دوز نگهدارنده)	نفروتوکسیسیته، اختلالات الکترولیتی؛ با سالیین اضافی تجویز کنید.
	سیدوفوویر	وریدی	۵ mg/kg یک بار در هفته به مدت ۲ هفته، سپس یک هفته در میان	نفروتوکسیسیته؛ با پروبنسید و سالیین تجویز کنید.

سیدوفوویر درمان می‌شود. گان سیکلوویر و والگانسیکلوویر برای درمان عفونت‌های شدید CMV در بیماران دچار ضعف ایمنی از جمله کولیت، پنومونیت، رتینیت و انسفالیت به کار می‌رود. درمان اینداکشن که ۲ یا ۳ بار در روز تجویز می‌شود معمولاً با درمان نگهدارنده کمتر شایع دنبال می‌شود. والگانسیکلوویر خوراکی فعالیتی مشابه با گان سیکلوویر داخل وریدی دارد. گان سیکلوویر و والگانسیکلوویر جهت پیشگیری از عفونت CMV در دریافت‌کنندگان پیوند زمانی که یا به صورت پیشگیرانه (براساس ویرمی) یا به صورت پروفیلاکتیک تجویز می‌شود، به کار

کمتر شایع، گان سیکلوویر با علایم CNS خصوصاً در سطوح بالای پلاسمایی دارو مرتبط است. جهش‌ها در پروتئین کیناز CMV UL97 یا به طور کمتر شایع DNA پلیمراز ویروسی UL54 می‌تواند باعث مقاومت به گان سیکلوویر یا والگانسیکلوویر گردد. CMV با جهش‌هایی در پروتئین کیناز معمولاً به فوسکارنت و سیدوفوویر حساس می‌باشد، در حالی که CMV با جهش‌هایی هم در پروتئین کیناز و هم DNA پلیمراز معمولاً فقط به فوسکارنت حساس است. جهش‌ها در بین افرادی که دچار ضعف ایمنی شدیدی هستند و کسانی که دارو را برای مدت طولانی مصرف کرده‌اند، شایع‌تر می‌باشد. ویروس مقاوم با فوسکارنت یا

HSV و VZV می‌توانند مقاوم به فوسکارنت گردند؛ برخی سویه‌های CMV به فوسکارنت، گان سیکلوویر، و سیدوفوویر مقاوم هستند؛ و HSV می‌تواند به آسیکلوویر و فوسکارنت مقاوم شود. فوسکارنت معمولاً جهت درمان رتینیت CMV، انسفالیت HHV-6 یا عفونت‌های شدید CMV، HSV یا VZV مقاوم به دارو در بیماران دچار ضعف ایمنی به کار می‌رود. فوسکارنت موضعی برای درمان عفونت‌های مخاطی مقاوم به آسیکلوویر ناشی از HSV استفاده شده است.

■ سیدوفوویر^۲

سیدوفوویر آنالوگ داکسی سیتیدین مونوفسفات است و در سلول‌ها به فرم فعال دی‌فسفات خود فسفریله می‌شود. شکل دی‌فسفات سیدوفوویر با داکسی سیتیدین تری‌فسفات برای گنجاندن شدن در هریس ویروس رقابت می‌کند. دارو همانندسازی تمامی هریس ویروس‌های انسان و همچنین پاکس ویروس‌ها، پاپیلوما ویروس‌ها، پولیوما ویروس‌ها و آدنوویروس‌ها را مهار می‌کند. سیدوفوویر جهت درمان رتینیت CMV در بیماران مبتلا به AIDS تأیید شده است؛ این دارو همچنین برای درمان عفونت‌هایی که توسط CMV، دارای مقاومت به گان سیکلوویر به دلیل جهش‌هایی در پروتئین کیناز UL97 و عفونت‌هایی که توسط HSV یا VZV یا جهش‌هایی در تیمیدین کیناز ایجاد می‌گردند، به کار می‌رود. از آنجایی که سیدوفوویر توسط کلیه‌ها دفع می‌گردد تنظیم دوز نارسایی کلیوی لازم است. حدود یک پنجم بیماران دریافت‌کننده سیدوفوویر دچار نفروتوکسیسیته می‌شوند و دارو با اسیدوز متابولیک و گلوکوزوری مرتبط می‌باشد. حداقل یک لیتر سالیان قبل از درمان با سیدوفوویر تجویز می‌شود و پروبنسید ۳ ساعت قبل، ۲ ساعت بعد و ۸ ساعت بعد از هر دوز جهت کاهش نفروتوکسیسیته تجویز می‌گردد. یک لیتر سالیان اضافی حین درمان یا بلافاصله بعد از آن توصیه می‌شود. در حدود یک چهارم بیماران دریافت‌کننده سیدوفوویر دچار نوتروپنی می‌گردند؛ سایر عوارض جانبی عبارتند از هیپوتونی اکولار، یووئیت، التهاب عنبیه^۳، سردرد، تهوع، استفراغ، اسهال و راش. جهش‌ها در DNA پلیمراز CMV (UL54) یا DNA پلیمراز HSV می‌تواند منجر به ایجاد مقاومت به سیدوفوویر شود. برخی سویه‌های CMV که مقاومت به گان سیکلوویر را به دلیل جهش‌ها در DNA پلیمراز ویروسی نشان

می‌رود. گان سیکلوویر تأخیر تکاملی در شیرخواران با بیماری CMV مادرزادی درگیر کننده CNS را کاهش می‌دهد و باعث کاهش از دست رفتن شنوایی در شیرخواران یا عفونت بدون علامت CMV مادرزادی می‌گردد. گان سیکلوویر و والگانسیکلوویر برای درمان انسفالیت HHV-6، بیماری کاسلن مرتبط با HHV-8 در بیماران با عفونت HIV با کنترل ضعیف و بیماری شدید HSV یا VZV هنگامی که آسیکلوویر در دسترس نمی‌باشد، به کار می‌رود.

■ فوسکارنت^۱

فوسکارنت یک آنالوگ پیروفسفات است که به طور مستقیم DNA پلیمرازهای هریس ویروس را از طریق بلوک کردن محل اتصال پیروفسفات در آنزیم مهار می‌کند. فوسکارنت نیازمند فسفریلاسیون اضافی (برخلاف آسیکلوویر، سیدوفوویر یا گان سیکلوویر) در سلول‌های آلوده به ویروس برای فعالیتش نمی‌باشد. این دارو برای درمان رتینیت CMV و بیماری HSV مخاطی پوستی مقاوم به آسیکلوویر تأیید شده است. همچنین جهت درمان CMV مقاوم به گان سیکلوویر و VZV مقاوم به آسیکلوویر به کار می‌رود. فوسکارنت داخل وریدی تجویز می‌شود و توسط کلیه‌ها دفع می‌گردد؛ تنظیم دوز در نارسایی کلیوی نیاز است. تا یک سوم بیماران دریافت‌کننده فوسکارنت دچار نفروتوکسیسیته با سطوح افزایش یافته کراتینین و نیتروژن اوره خون و پروتئینوری می‌شوند. اسیدوز توبولار کلیوی و نفریت بینابینی نیز گزارش شده‌اند. نارسایی کلیوی در بین افرادی که دهیدره هستند، سایر داروهای نفروتوکسیک را دریافت می‌کنند یا دوزهای بالای فوسکارنت دریافت کرده‌اند یا انفوزیون سریع فوسکارنت داشته‌اند، شایع‌تر می‌باشد. تجویز سالیان وریدی قبل و بعد از هر دوز فوسکارنت و دادن دارو در یک دوره کافی می‌تواند نفروتوکسیسیته را کاهش دهد. نارسایی کلیوی اغلب بعد از درمان زمانی که دارو متوقف گردید، برگشت‌پذیر است. سایر عوارض جانبی عبارتند از هیپومنیزیمی و هیپوکلسمی که می‌تواند با آریتمی، پارستزی و تشنج همراه باشد. سایر اختلالات متابولیک عبارتند از هیپوکالمی، هیپوفسفاتی یا هیپرفسفاتی. فوسکارنت همچنین می‌تواند باعث سردرد، تب، راش، اسهال، دیستونی حاد، ترمور، سیستیت هموراژیک، زخم‌های ژنیتال، آنمی، و مقادیر غیرطبیعی عملکرد کبدی شود. جهش‌ها در DNA پلیمراز CMV (UL54) یا DNA پلیمراز HSV یا VZV می‌تواند منجر به مقاومت به فوسکارنت شود. CMV،

1- Foscarnet

2- Cidofovir

3- iritis

تشخیص به کار می‌رود، کمتر شایع است. لترموویر هنگامی که به بیماران با سرم مثبت از نظر CMV تجویز شود، به طور میانگین ۸ روز بعد از پیوند سلول بنیادی هماتوبوتیک آغاز گردد و برای ۱۴ هفته ادامه یابد، بروز عفونت CMV بارز از نظر بالینی را تا ۲۸٪ در مقایسه با دارونما کاهش می‌دهد. در حالی که حکایات استفاده از لترموویر برای درمان بیماری CMV را توصیف می‌کنند، مقاومت ممکن است سریعاً ایجاد شود.

■ تری‌فلوریدین و ویدارابین

تری‌فلوریدین یک آنالوگ تیمیدین است که در DNA ویروسی گنجانده می‌شود و سنتز آن را مهار می‌کند. ویدارابین برای درمان موضعی کراتیت هرپسی تأیید شده است و همچنین به طور موضعی برای درمان عفونت‌های HSV مخاطی مقاوم به آسیکلوویر به کار رفته است. تری‌فلوریدین علیه HSV مقاوم به آسیکلوویر، CMV و ویروس واکسینیا فعال است. ویدارابین یک آنالوگ آدنوزین است که در DNA ویروسی گنجانده می‌شود و DNA پلیمرز ویروسی را مهار می‌کند. هم تری‌فلوریدین و هم ویدارابین فقط برای درمان موضعی به کار می‌روند.

■ داروهای مورد تحقیق و سایر داروها

برین سیدوفوویر^۲ یک کونژوگه فسفولیپید سیدوفوویر است که سریعاً توسط سلول‌ها برداشته می‌شود و به سیدوفوویر تبدیل می‌گردد. علیه هرپس ویروس‌ها (شامل اغلب سویه‌های CMV مقاوم به گان سیکلوویر)، پاکس ویروس‌ها، آدنوویروس‌ها و پولیوماویروس‌ها فعال است. باعث نفروتوکسیسیته نمی‌شود و سرکوب‌کننده مغز استخوان نیست. اسهال شایع‌ترین عارضه جانبی است. دارو با سمیت روده‌ای و بیماری حاد پیوند علیه میزبان لوله گوارش مرتبط می‌باشد. دارو نقاط پایانی اولیه خود در کارآزمایی‌ها برای بیماری آدنوویروس یا پروفیلاکسی CMV را به دست نیاورد. کارآزمایی‌های بالینی برین سیدوفوویر خوراکی متوقف شده‌اند، اگرچه هنوز برای درمان آبله در حال توسعه است. این دارو برای بیماران با عفونت‌های جدی آدنوویروس یا پاکس ویروس به عنوان جزئی از برنامه دسترسی گسترده در دسترس است. فرمولاسیون وریدی که امید بر این است که باعث سمیت گوارش کمتری خواهد شد برای ویرمی آدنوویروس در حال بررسی است.

می‌دهند، به سیدوفوویر مقاوم هستند، در حالی که بسیاری از سویه‌های CMV و HSV که به دلیل جهش‌ها در DNA پلیمرز به فوسکارت مقاومت نشان می‌دهند ممکن است حساسیت به سیدوفوویر را حفظ نمایند. سیدوفوویر معمولاً برای درمان بیماری شدید CMV مقاوم به گان سیکلوویر و/یا فوسکارت یا بیماری HSV مقاوم به آسیکلوویر و/یا فوسکارت در بیماران دچار ضعف سیستم ایمنی به کار می‌رود. سیدوفوویر به عنوان درمان پیشگیرانه علیه عفونت CMV در دریافت‌کنندگان پیوند استفاده شده است. این دارو همچنین جهت درمان عفونت‌های آدنوویروسی شدید، سیستیت هموراژیک ویروس BK یا آدنوویروس، نفروپاتی BK و مولوسکوم کونتاژیوم شدید به کار رفته است اگرچه مطالعات کنترل شده انجام نگرفته است. سیدوفوویر موضعی برای درمان عفونت‌های مخاطی HSV مقاوم به آسیکلوویر و زگیل‌های آنورینتال به کار رفته است.

■ لترموویر^۱

لترموویر یک دی‌هیدروکینازولین است که DNA ترمیناز کمپلکس CMV (UL51, UL59) که برای شکافتن و بسته‌بندی CMV به نوکلئوکسپیدها نیاز است را مهار می‌کند. این دارو فعالیتی علیه سایر هرپس ویروس‌های انسانی ندارد. لترموویر برای پروفیلاکسی عفونت و بیماری CMV در دریافت‌کنندگان پیوند سلول بنیادی هماتوبوتیک آلوتنیک که از نظر CMV سرم مثبت هستند تأیید شده است. لترموویر توسط کبد متابولیزه می‌شود و در مدفوع دفع می‌گردد؛ تنظیم دوز در صورتی که سرعت کلیرانس کراتینین (CrCl) بیش از ۱۰ mL/min باشد لازم نمی‌باشد. دوز لترموویر باید در افرادی که سیکلوسپورین دریافت می‌کنند کاهش یابد. درمان با لترموویر منجر به سطوح کاهش یافته وریکونازول و سطوح افزایش یافته سیرولیموس، تاکرولیموس، سیکلوسپورین و سایر داروهایی که توسط CYP2C8 متابولیزه می‌شوند یا توسط OAT1B/3 حمل می‌گردند، می‌شود. عوارض جانبی لترموویر عبارتند از سردرد، تهوع، اسهال و ادم محیطی. لترموویر منجر به نفروتوکسیسیته نمی‌شود و سرکوب‌کننده مغز استخوان نیست. مقاومت به لترموویر در شرایط آزمایشگاهی بیشتر از مقاومت به گان سیکلوویر یا فوسکارت رخ می‌دهد، و مقاومت به لترموویر مهم از نظر بالینی به دلیل جهش‌ها در UL56 در بیماران با بیماری CMV گزارش شده است؛ مقاومت هنگامی که دارو برای پروفیلاکسی در بیماران با سطوح CMV پایین یا غیرقابل

ایجاد شود. ویروس مقاوم به اسلتامیویر از فردی به فرد دیگر منتقل می‌گردد. مقاومت در حدود ۱۵٪ کودکان سالم و حدود ۱٪ بزرگسالان گزارش شده است؛ مقاومت در بین افراد دچار نقص سیستم ایمنی شایع‌تر می‌باشد.

زانامیویر برای درمان آنفلوآنزای A و B غیر کامپلیک در بزرگسالان و کودکان ۷ سال و بزرگتر که برای ۲ ≤ روز علائم را داشته‌اند و برای پروفیلاکسی در افراد ۵ ≥ سال تأیید شده است. از آنجایی که زانامیویر فراهمی زیستی خوراکی ضعیفی دارد، به صورت پودر از طریق یک دستگاه استنشاقی تجویز می‌شود. بنابراین استفاده از دارو برای کودکان کم سن و سال و برخی بیماران سالمند می‌تواند مشکل باشد. استنشاق زانامیویر ممکن است باعث برونکواسپاسم خصوصاً در افراد با بیماری ریوی زمینه‌ای گردد؛ در افراد مبتلا به آسم، بیماری ریوی انسدادی مزمن یا سایر بیماری‌های راه هوایی توصیه نمی‌شود. زانامیویر نسبت به اسلتامیویر در مقابل آنفلوآنزای B فعال‌تر است. همچنین در مقابل برخی ایزوله‌های ویروس آنفلوآنزا که به اسلتامیویر مقاوم هستند، فعال می‌باشد؛ مقاومت به زانامیویر نسبت به اسلتامیویر شیوع کمتری دارد.

پرامیویر برای درمان آنفلوآنزای غیر کامپلیک در بیماران ۲ ≥ سال که برای ۲ ≤ روز علامت داشته‌اند تأیید شده است. به دلیل نیمه عمر طولانی آن، به صورت تک دوز وریدی تجویز می‌شود. پرامیویر قویاً علیه هر دو آنفلوآنزای A و B فعال می‌باشد. دارو توسط کلیه‌ها دفع می‌گردد و دوز در نارسایی کلیوی تنظیم می‌شود. شایع‌ترین عارضه جانبی اسهال است. در حالی که ویروس مقاوم به پرامیویر در افراد سالم نادر می‌باشد، ویروس مقاوم به پرامیویر از افراد دچار نقص ایمنی جدا شده است.

اسلتامیویر، زانامیویر و پرامیویر برای درمان آنفلوآنزای A و B غیر کامپلیک شامل بیماری ایجاد شده توسط ویروس‌های آنفلوآنزای پرندگان (مثل H5N1، H7N9 و H9N2) مؤثر می‌باشند. هیچ کدام از مهارکننده‌های نورآمینیداز توسط FDA برای آنفلوآنزای کامپلیک یا برای افرادی که به دلیل بیماری نیاز به بستری شدن در بیمارستان پیدا می‌کنند، تأیید نشده‌اند. در حالی که برای درمان افراد مبتلا به بیماری کامپلیک، بیماران بستری و زنان حامله مجوز ندارد، اسلتامیویر داروی انتخابی در این شرایط در نظر گرفته می‌شود. کارایی زانامیویر مشابه

ماریباویر^۱ یک بنزیمیدازول است که پروتئین کیناز CMV UL97 را مهار می‌کند و خروج ذرات ویروسی را از هسته کاهش می‌دهد. دارو علیه اغلب سویه‌های CMV مقاوم به گان سیکلوویر و فوسکارت فعال است. در کارآزمایی‌های فاز ۳، ماریباویر در جلوگیری از بیماری CMV در دریافت‌کننده‌های پیوند موفقیت‌آمیز نبوده است؛ این دارو در حال حاضر به عنوان درمان برای عفونت‌های CMV مقاوم به درمان با سایر داروهای ضد ویروسی در حال آزمایش هستند.

پریلتیویر^۲ کمپلکس هلیکاز - پریماز نیازمند برای همانندسازی HSV را مهار می‌کند. این دارو ریزش ویروسی در بیماران با هرپس ژنتال مکرر را کاهش می‌دهد و برای استفاده علیه عفونت مخاطی پوستی HSV مقاوم به آسیکلوویر در حال بررسی است. پریلتیویر به عنوان داروی دسترسی گسترده برای عفونت HSV مقاوم به آسیکلوویر در دسترس می‌باشد. آمنامویر^۳ یک مهارکننده هلیکاز - پریماز در حال توسعه برای عفونت‌های HSV و VZV است.

داروهای ضد ویروسی برای عفونت‌های تنفسی ویروسی ■ آنفلوآنزا

مهارکننده‌های نورآمینیداز اسلتامیویر، زانامیویر و پرامیویر مهارکننده‌های نورآمینیداز می‌باشند که شکافته شدن سیالیک اسید را که برای آزاد شدن ویروس آنفلوآنزا از سلول‌های آلوده و پخش آن به سایر سلول‌ها نیاز می‌باشد را مهار می‌کنند.

اسلتامیویر فسفات یک پیش داروی خوراکی است که توسط استرازاها در کبد، لوله گوارش و خون شکافته شده و به اسلتامیویر کربوکسیلات که شکل فعال‌تری است تبدیل می‌شود. این دارو برای درمان بیماری آنفلوآنزای غیر کامپلیک A یا B هنگامی که ۴۸ ≤ ساعت بعد از آغاز علامت تجویز شود و برای پروفیلاکسی از آنفلوآنزای A و B در افراد ۱ ≥ سال تأیید شده است (جدول ۱-۲). اسلتامیویر فعالیت خیلی کمتری علیه آنفلوآنزای B در مقایسه با آنفلوآنزای A دارد. دارو توسط کلیه‌ها دفع می‌شود و دوز در نارسایی کلیوی تنظیم می‌گردد. شایع‌ترین عوارض جانبی عبارتند از تهوع، درد شکمی و استفراغ. اگرچه عوارض جانبی در CNS گزارش شده است (خصوصاً در اطفال)، ولی مشخص نمی‌باشد که آیا این عوارض مربوط به دارو است یا به دلیل خود عفونت ویروس آنفلوآنزا می‌باشد. مقاومت به اسلتامیویر می‌تواند در نتیجه جهش‌ها در نورآمینیداز ویروسی یا در هم‌آگلوتینین

1- Maribavir

2- Pritelivir

3- Amenamevir

جهش‌هایی در پروتئین اسیدی پلیمرز ویروسی بعد از یک دوز مرتبط بوده است. بروز تهوع و استفراغ در بالوکساویر کمتر از اسلتامیویر است. سطوح دارو در صورتی که با لبنیات، آنتی اسیدها یا مسهل‌های حاوی کاتیون پلی‌والان، یا مکمل‌های خوراکی حاوی کلسیم، آهن، منیزیم، سلنیوم یا زینک مصرف شود، پایین‌تر می‌باشد. از آنجایی که بالوکساویر همانندسازی ویروس را کاهش می‌دهد، نباید ۲ روز قبل یا طی ۲ هفته بعد از دریافت واکسن آنفلوآنزای زنده ضعیف شده تجویز شود.

آدامانتان‌ها^۲ آمانتادین و ریمانتادین پروتئین M2 ویروس آنفلوآنزا و پوشش برداری آن و اتصال به غشا را مهار می‌کنند. در حالی که این داروها علیه آنفلوآنزای A فعال هستند، مقاومت گسترده است و می‌تواند سریعاً رخ دهد؛ بنابراین آدامانتان‌ها به عنوان درمان یا پروفیلاکسی برای آنفلوآنزا توصیه نمی‌شوند مگر اینکه بدانیم ویروس به آنها حساس می‌باشد.

■ ویروس سن سشیال تنفسی

ریبویرین ریبویرین آنالوگ گوانوزین است و همانندسازی RNA و DNA ویروس‌های متعددی را مهار می‌کند. دارو سنتز RNA ویروسی و پوشش گذاری mRNA ویروسی را مهار کرده و در بعضی موارد نرخ جهش RNA ویروسی را تا سطوح کشنده برای برخی ویروس‌ها افزایش می‌دهد. ریبویرین همانندسازی ویروس سن سشیال تنفسی (RSV)، ویروس آنفلوآنزا، ویروس بارآنفلوآنزا، و بسیاری RNA ویروس‌های دیگر در محیط آزمایشگاه را مهار می‌کند. در حالی که دارو جهت درمان عفونت‌های ویروسی متعدد از جمله تب Lassa و هپاتیت E به کار رفته است، توسط FDA فقط برای مصرف علیه RSV و به عنوان بخشی از درمان ترکیبی برای هپاتیت C تأیید شده است. ریبویرین آثروسل شده برای درمان شیرخواران و کودکان کم‌سن بستری شده در بیمارستان با عفونت‌های شدید راه تنفسی تحتانی به دلیل RSV تأیید شده است؛ برای ۱۸ ساعت در روز تجویز می‌شود و زمانی که در اوایل دوره این عفونت‌های شدید به کار رود مؤثرترین حالت می‌باشد. ریبویرین در یک ژنراتور که باعث ایجاد ذرات آثروسل به اندازه کافی کوچک جهت رسیدن به راه تنفسی تحتانی می‌گردد، تجویز می‌شود؛ سطح جذب سیستمیک پایین است. شکل آثروسل شده دارو می‌تواند باعث القای برونکواسپاسم، بدتر شدن ناگهانی عملکرد تنفسی

اسلتامیویر در بیماران بستری است. درمان زمانی که طی دو روز از شروع علائم آغاز گردد مؤثرترین می‌باشد و باید در زودترین زمان ممکن آغاز شود؛ چنین درمان زود هنگامی علائم را در افراد با بیماری غیر کامپلیک که حدود یک روز کاهش می‌دهد. در مورد افراد مبتلا به آنفلوآنزا که نیاز به بستری در بیمارستان دارند و افراد دچار پنومونی، درمان با اسلتامیویر یا زانامیویر حتی دیرتر هم توصیه می‌شود. درمان ممکن است خطر عوارض و مرگ را در بیماران بستری با آنفلوآنزا کاهش دهد.

اسلتامیویر و زانامیویر (ولی نه پرامیویر) برای پروفیلاکسی آنفلوآنزا خصوصاً در مراکزی که طغیان‌ها می‌توانند شدید باشند، و برای پروفیلاکسی در افرادی که در معرض ویروس قرار گرفته‌اند، در خطر بالایی برای عوارض بیماری هستند، و اخیراً واکسن نزده‌اند تأیید شده‌اند. کارایی اسلتامیویر و زانامیویر برای پروفیلاکسی حدود ۹۰-۷۰٪ تخمین زده شده است. در مورد افراد در مراکز، پروفیلاکسی برای حداقل ۲ هفته و تا ۱ هفته بعد از برطرف شدن طغیان‌ها تجویز می‌شود. در مورد سایر افراد پرخطر پروفیلاکسی در طی ۲ روز از تماس داده شده و برای یک هفته بعد از تماس ادامه می‌یابد. از آنجایی که مهارکننده‌های نورآمینیداز آزاد شدن ویروس از سلول‌ها را کاهش می‌دهند، نباید ۲ روز قبل یا طی ۲ هفته بعد از دریافت واکسن آنفلوآنزای زنده ضعیف شده تجویز شوند. مقاومت طی درمان با اسلتامیویر یا پرامیویر خصوصاً در افراد دچار نقص ایمنی گزارش شده است؛ ویروس‌های مقاوم به اسلتامیویر معمولاً حساس به زانامیویر هستند.

بالوکساویر^۱ بالوکساویر اندونوکلتاز وابسته به کلاهی که در آغاز سنتز mRNA ویروس آنفلوآنزا مهم می‌باشد، مهار می‌کند. این دارو توسط FDA به صورت تک دوز خوراکی برای پروفیلاکسی پس از تماس با آنفلوآنزا و برای درمان آنفلوآنزای غیر کامپلیک در افراد ≥ ۱۲ سال که برای ≤ ۴۸ ساعت علامت داشته‌اند تأیید شده است. بالوکساویر ویروس‌های آنفلوآنزای A و B شامل سویه‌های پرنندگان و سویه‌هایی که به مهارکننده‌های نورآمینیداز مقاوم می‌باشند را مهار می‌کند. کارایی دارو مشابه مهارکننده‌های نورآمینیداز در افراد با آنفلوآنزای غیر کامپلیک است و علائم را در حدود یک روز کاهش می‌دهد. علاوه بر این بالوکساویر کارایی مشابه با اسلتامیویر برای کاهش علائم در بیماران پر خطر ارائه می‌دهد. با این حال اثربخشی آن در بیماران بستری شده در بیمارستان با عوارض آنفلوآنزا، ناشناخته است. حساسیت کاهش یافته ویروس آنفلوآنزا به بالوکساویر با

جدول ۱۹۱-۲. داروهای ضد ویروسی برای درمان و پروفیلاکسی ویروس تنفسی در بزرگسالان

بیماری	دارو	راه تجویز	دوز بزرگسال	تذکرات
آنفلوآنزای B, A	اسلتامیویر	خوراکی	درمان: ۷۵ میلی گرم دو بار در روز برای ۵ روز پروفیلاکسی: ۷۵ میلی گرم در روز	زمانی که طی ۲ روز از شروع علائم تجویز شود مدت علائم را یک روز کاهش می دهد؛ عوارض را کم می کند؛ داروی انتخابی برای بیماران با عوارض آنفلوآنزا در نظر گرفته شده است.
آنفلوآنزای B, A	زانامیویر	استنشاقی	درمان: ۱۰ میلی گرم دو بار در روز برای ۵ روز پروفیلاکسی: ۱۰ میلی گرم در روز	زمانی که طی ۲ روز از شروع علائم تجویز شود مدت علائم را ۱ تا ۲ روز کوتاه می کند؛ آموزش به بیمار برای مصرف آن لازم است؛ می تواند باعث برونکو اسپاسم شود؛ برای افراد مبتلا به آسم یا بیماری ریوی انسدادی مزمن توصیه نمی شود.
آنفلوآنزای B, A	پرامیویر	وریدی	۶۰۰ میلی گرم یک بار	زمانی که طی ۲ روز از آغاز علائم تجویز شود مدت علائم را ۱ تا ۲ روز کاهش می دهد.
آنفلوآنزای B, A	بالوکساویر	خوراکی	۴۰ میلی گرم یک بار؛ اگر فرد بیش از ۸۰ کیلوگرم است، ۸۰ میلی گرم یک بار	هنگامی که طی ۲ روز از آغاز علائم تجویز شود مدت علائم را یک روز کاهش می دهد؛ در مقابل ویروس مقاوم به مهارکننده های نورآمینیداز فعال است.
آنفلوآنزای A	آمانتادین	خوراکی	درمان: ۱۰۰ میلی گرم دو بار در روز به مدت ۵ روز پروفیلاکسی: ۲۰۰ میلی گرم در روز	اغلب سویه های ویروس آنفلوآنزا به آن مقاوم هستند؛ فقط زمانی که می دانید ویروس حساس است به کار ببرید.
آنفلوآنزای A	ریمانتادین	خوراکی	درمان: ۱۰۰ میلی گرم دو بار در روز به مدت ۵ روز پروفیلاکسی: ۲۰۰ میلی گرم در روز	اغلب سویه های ویروس آنفلوآنزا به آن مقاوم هستند؛ فقط زمانی که می دانید ویروس حساس است به کار ببرید.
ویروس سن سیشیال تنفسی	ریباویرین	استنشاقی	آئروسول از مخزن حاوی ۲۰ mg/mL برای ۱۲-۱۸ ساعت در روز برای ۳ تا ۶ روز	شدت علائم را در شیرخواران بستری با بیماری راه تنفسی تحتانی کاهش می دهد؛ گزارش ها حاکی از کاهش پیشرفت به بیماری راه تنفسی تحتانی و مرگ و میر در بیماران پیوند سلول بنیادی می باشد.
SARS-CoV-2	رمدسیویر	وریدی	۲۰۰ میلی گرم در روز اول، سپس ۱۰۰ میلی گرم روزانه برای ۴ روز	در برخی مطالعات مدت بستری در بیمارستان را کاهش می دهد. افزایش مدت درمان تا ۱۰ روز در صورت عدم بهبود.

افزایش ترانس آمیناز سرم در افراد سالم دریافت‌کننده رمدسیویر گزارش شده است و آنزیم‌های کبدی باید قبل و حین درمان پایش شوند. کلروکین در محیط آزمایشگاه فعالیت رمدسیویر را مهار می‌کند؛ هیدروکسی کلروکین یا کلروکین فسفات نباید با رمدسیویر تجویز شوند.

■ داروهای تحقیقاتی برای عفونت‌های

ویروسی تنفسی

فاوپیروایر RNA (T705) پلیمرازهای ویروسی را مهار می‌کند و علیه آنفلوآنزا و سایر RNA ویروس‌ها فعال است. برای درمان ویروس‌های آنفلوآنزای در حال ظهور در ژاپن تأیید شده است. پرزاتوویر^۱ یک مهارکننده اتصال RSV می‌باشد که در دو کارآزمایی بیماری RSV غیر مؤثر بوده است. (Fludase) DAS181 یک سیالیداز است که اسید سیالیک (گیرنده برای ویروس‌های آنفلوآنزای A و B و پاراآنفلوآنزا) را جدا می‌کند؛ باعث بهبود عواقب بالینی بیماران مبتلا به آنفلوآنزا نمی‌شود ولی در گزارش‌های موردی دریافت‌کنندگان پیوند مبتلا به پاراآنفلوآنزا از نظر بالینی با دارو بهبود یافته‌اند. لاتینامیویر اکتانوات^۲ نورآمینیداز ویروس‌های آنفلوآنزای A و B را مهار می‌کند و برای درمان آنفلوآنزا در ژاپن تأیید شده است. RSV604 با نوکلئوکسپید RSV تعامل دارد و تحت مطالعات مرحله^۲ در دریافت‌کنندگان پیوند می‌باشد.

مولنوپیراویر^۳ یک آنالوگ خوراکی ریبونوکلوئوزید است که همانندسازی SARS-CoV-2 را مهار می‌کند. دارو خطر بستری شدن در بیمارستان یا مرگ در بیماران با COVID-19 خفیف تا متوسط را حدود ۵۰٪ در کارآزمایی بالینی فاز ۳ کاهش داد. AT-527 یک پیش داروی خوراکی نوکلئوتید است که بار ویروسی SARS-CoV-2 را در بیماران بستری شده در بیمارستان با COVID-19 در یک کارآزمایی بالینی فاز ۲ کاهش داد. PF-07321332 یک مهارکننده پروتئاز SARS-CoV-2 است که همراه با دوز پایین ریتوناویر در کارآزمایی بالینی فاز ۲/۳ برای پیشگیری از عفونت COVID-19 در حال بررسی می‌باشد.

(خصوصاً در شیرخواران)، و راش شده و می‌تواند در ونتیلیاتورها رسوب کرده با عملکرد آنها مداخله نماید. ریباویرین در حیوانات موثرون و تراژون است؛ بر این اساس جهت استفاده در زنان باردار توصیه نمی‌شود، و تماس پرسنل بهداشتی باید با استفاده از تجهیزات حفاظت شخصی به حداقل برسد. در مطالعات اولیه، ریباویرین ریزش RSV و شدت علائم را در شیرخواران بستری شده در بیمارستان با بیماری راه تنفسی تحتانی که تحت تهویه مکانیکی نبودند، مدت مکمل اکسیژن و مدت زمان تهویه مکانیکی در شیرخواران را کاهش داد. آنالیز اخیر مقاله مطرح می‌کند که کارایی دارو در این شرایط خیلی کمتر قطعی است و دارو برای استفاده روتین توسط آکادمی اطفال آمریکا توصیه نشده است. در مطالعه گذشته‌نگر گزارش شده است که ریباویرین باعث کاهش خطر پیشرفت RSV از بیماری راه تنفسی فوقانی به تحتانی در دریافت‌کننده‌های پیوند سلول بنیادی و باعث کاهش نرخ مرگ و میر در این بیماران می‌شود. در مطالعه گذشته‌نگر عواقب درمان با ریباویرین خوراکی مشابه آن با داروی آتروسول شده در دریافت‌کننده‌های پیوند سلول بنیادی با بیماری RSV می‌باشد. نشان داده نشده که ریباویرین بر سیر بالینی بیماران مبتلا به پاراآنفلوآنزا اثر بگذارد و برای درمان آنها توصیه نمی‌شود. ریباویرین بیش از ۲۵۰۰۰ دلار در روز هزینه دارد.

پالویزوماب^۱ پالویزوماب یک آنتی‌بادی مونوکلونال انسانی بر علیه پروتئین RSV F برای پیشگیری از بیماری راه تنفسی تحتانی به دلیل RSV در بیماران اطفال در خطر بالای بیماران RSV از جمله شیرخواران پره‌ماچور و کودکان با برونکوپولمونری دیسپلازی تأیید شده است.

■ SARS-CoV-2 (فصل ۱۹۹ را ببینید)

رمدسیویر در سلول‌ها به آنالوگ آدنوزین تری فسفات تبدیل می‌شود که RNA پلیمراز وابسته به RNA ویروس‌های متعددی را مهار می‌کند. دارو توسط FDA برای درمان افراد ≥ 12 سال مبتلا به SARS-CoV-2 نیازمند بستری در بیمارستان تأیید شده است؛ مدت بستری در بیمارستان در افراد با بیماری راه تنفسی تحتانی را کوتاه می‌کند. در حالی که نتایج مطالعات در مورد دارو تفاوت می‌کند، توسط مؤسسات ملی سلامت برای بیماران مبتلا به SARS-CoV-2 که نیازمند اکسیژن مکمل حین بستری در بیمارستان می‌باشند، توصیه شده است. دارو وریدی تجویز می‌شود در افراد با GFR کمتر از ۳۰ mL/min توصیه نمی‌شود.

1- Palivizumab

2- Presatovir

3- Laninamivir octanoate

4- Molnupiravir

شدن مقادیر عملکرد کبدی)، و پاسخ‌های بافت‌شناسی (میزان فیبروز کبدی مشاهده شده بر بیوپسی کبدی) اغلب با درمان‌های فعلی قابل دستیابی هستند. با این حال از دست رفتن آنتی ژن e هپاتیت B (HBsAg)، پاکسازی ویروسی با از دست رفتن آنتی ژن سطحی هپاتیت B (HBsAg)، و حفاظت ویروسی (به صورت تیتر آنتی‌بادی سطحی هپاتیت B [HBsAb] بیش از ۱۰ IU/mL تعریف می‌شود) با درمان‌های فعلی ناشایع می‌باشند.

درمان با آنالوگ نوکلئوز(ت) ید به دلیل پروفایل عارضه جانبی مطلوب و سهولت در مصرف، درمان خط اول برای عفونت HBV مزمن در نظر گرفته می‌شود. تمامی داروها در این کلاس به صورت خوراکی یک بار در روز تجویز می‌شوند. در حالی که تمامی آنالوگ‌های نوکلئوز(ت) ید حامل هشدار برای لاکتیک اسیدوز و هپاتومگالی شدید هستند، این حوادث زیان‌آور در بیماران که آنالوگ‌های نوکلئوزید قدیمی‌تر (مثل استاودین و دیدانوزین برای درمان HIV) دریافت می‌کنند دیده شده است و در کارآزمایی‌های بالینی نوکلئوز(ت) یدها برای عفونت HBV مزمن رخ نداده است. خطر اصلی درمان نوکلئوز(ت) ید برای هپاتیت B مزمن شامل بازگشت ویروس و شعله‌وری هپاتیت بعدی به دنبال قطع درمان می‌باشد که می‌تواند تا ۲۰٪ بیماران رخ دهد و به ندرت ممکن است منجر به نارسایی کبدی شود. مطالعات مقایسه‌ای آنالوگ‌های نوکلئوز(ت) ید نشان داده‌اند که داروهای جدیدتر (انتکاویر و تنوفوویر) با میزان پایین‌تر مقاومت ویروسی نسبت به داروهای قدیمی‌تر (لامی‌وودین و آدفوویر) مرتبط هستند، اما اگر همانندسازی ویروسی به طور مؤثر سرکوب گردد، بهبود بافت‌شناسی و بیوشیمیایی در حدود ۷۵-۶۰٪ بیماران رخ می‌دهد بدون اینکه تفاوت بارزی بین داروهای ضدویروسی یا ترکیبات آنها وجود داشته باشد. با این حال میزان کلیرانس HBsAg بسیار پایین باقی می‌ماند (کمتر از ۱۰٪).

درمان‌هایی بر پایه IFN با میزان اندکی بالاتر پاسخ سرولوژیک و میزان پایین‌تری مقاومت ویروسی همراه هستند ولی همچنین با میزان پایین‌تر پاسخ‌های بیوشیمیایی و ویرولوژیک (کمتر از ۴۰٪ برای هر دو) مرتبط می‌باشند. زمانی که IFN‌ها با درمان نوکلئوز(ت) ید در بیماران درمان نشده (naïve) ترکیب شوند، میزان پاسخ تا حدودی بالاتر است: میزان کلی از دست رفتن HBsAg بعد از ۴۸ هفته از درمان ترکیبی با IFN-α2a پگیلیته و تنوفویر دیزوپروکسیل فومارات (TDF)

داروهای ضد ویروسی برای عفونت‌های پاپیلوماویروس انسانی و پاکس ویروس

اینترفرون آلفا (IFN-α) همانندسازی بسیاری از DNA و RNA ویروس‌ها در محیط آزمایشگاه را مهار می‌کند. IFN-α توسط FDA برای درمان درون ضایعه زگیل‌های خارجی آنوزنی‌تال که توسط پاپیلوماویروس انسانی (HPV) ایجاد شده است، تأیید گردیده. در برطرف کردن ضایعات در حدود ۵۰٪ موارد مؤثر می‌باشد و میزان عود حدود ۲۵٪ است.

ایمی‌کیمود^۱ یک آگونیست گیرنده ۷ شبه toll می‌باشد که تولید IFN-α و سایر سیتوکین‌ها را القا می‌نماید. به عنوان کرم موضعی برای درمان زگیل‌های خارجی ژنی‌تال و پری‌آنال که به دلیل HPV در افراد ≥ ۱۲ سال ایجاد شده‌اند، تأیید گردیده است. این دارو در برطرف کردن ضایعات در حدود ۴۰٪ موارد مؤثر است.

تککوویریمات^۲ توسط FDA برای درمان آبله تأیید شده است و همانندسازی ویروس آبله میمونی و ویروس واکسینیا را مهار می‌کند. مقاومت به تککوویریمات در یک فرد درمان شده با دارو برای واکسینای پیشرفته ایجاد گردید.

داروهای ضد ویروسی تحقیقاتی برای پیکورنا ویروس

پوکاپاویر^۳ باعث مهار پیکورنا ویروس‌ها از طریق مهار پوشش برداری ویروس می‌شود و برای کاهش ریزش پولیوویروس تولید شده است؛ مقاومت به دارو سریعاً ایجاد می‌گردد.

داروهای ضد ویروسی برای عفونت ویروس هپاتیت B

هشت دارو از ۲ کلاس دارویی برای درمان عفونت HBV مزمن در ایالات متحده تأیید شده‌اند. یک کلاس، آنالوگ‌های نوکلئوز(ت) ید به عنوان مهارکننده‌های رقابتی خاتمه دهنده زنجیره ترانس کریپتاز معکوس HBV عمل می‌کند؛ کلاس دیگر، IFN‌های اگزوزن، نقش اینترفرون‌های اندوژن را تقلید و تقویت می‌کند (جدول ۱۹۱-۳). هدف درمان برای هپاتیت B مزمن کاهش خطر التهاب کبدی است که می‌تواند باعث فیبروز کبدی پیشرفت‌کننده به سیروز، نارسایی کبدی، و کارسینوم هپاتوسلولار شود. پاسخ‌های ویرولوژیک (به صورت سرکوب همانندسازی HBV تعریف می‌شود)، پاسخ‌های بیوشیمیایی (بهبود یا طبیعی

1- Imiquimod
3- pocapavir

2- Tecovirimat

جدول ۱۹۱-۳. داروهای ضد ویروسی برای درمان هپاتیت B مزمن در بزرگسالان

دارو	راه تجویز و دوز	ایجاد مقاومت	عوارض جانبی شایع ^a	پایش درمان	نظرات
اینترفرون‌ها					
$\alpha 2a$ پگیلیته	تزریق زیروستی؛ $180 \mu g/w$ برای ۴۸ هفته	در مطالعات طولانی مدت توصیف نشده	عوارض جانبی شایع هستند و عبارتند از تب، لرز، میالژی، خستگی، نورو توکسیسیته و لکوپنی.	شمارش کامل خونی باید هر دو هفته یکبار برای ماه اول و سپس ماهانه، تست عملکرد کلیوی و کبدی ماهانه،	بهترین پاسخ درمانی بین بیماران با عفونت HBV ژنوتیپ A دیده شد.
$\alpha 2b$ پگیلیته	تزریق زیروستی؛ $1/5 \mu g/kg/w$ برای ۴۸ هفته		اوتوآنتی‌بادی می‌تواند ایجاد شود، خصوصاً آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید.	تست عملکرد تیروئید هر ۳ ماه انجام گیرد.	در حالی که اینترفرون $\alpha 2b$ پگیلیته برای HCV تأیید شده است، برای HBV به کار می‌رود.

آنالوگ‌های نوکلئوز(ت)ید

لامی‌وودین	خوراکی؛ ۱۰۰ میلی‌گرم روزانه	۳۰٪ بعد از ۱ سال؛ ۷۰٪ بعد از ۵ سال	خستگی یا ضعف، علایم گوارشی (تهوع/ استفراغ، درد شکمی، اسهال)، سردرد، عفونت راه تنفسی فوقانی	تست عملکرد کلیوی و کبدی هر ۳-۶ ماه ارزیابی سطح اسیدلاکتیک تست HBV DNA و سرولوژیک هر ۳-۶ ماه	تک درمانی توصیه می‌شد اگر مدت درمان باید کمتر از یک سال باشد، مانند پروفیلاکسی علیه فعال شدن مجدد HBV با سرکوب ایمنی یا شیمی‌درمانی
آدفوویر	خوراکی؛ ۱۰ میلی‌گرم روزانه	۲۰-۲۹٪ بعد از ۵ سال آدفوویر معمولاً علیه سویه‌های HBV مقاوم به لامی‌وودین فعال است.	سردرد، آستنی، علایم گوارشی (درد شکمی، تهوع)	تست عملکرد کلیوی و کبدی هر ۶ ماه ارزیابی سطح اسیدلاکتیک تست HBV DNA و سرولوژیک هر ۳-۶ ماه	

جدول ۱۹۱-۳. داروهای ضد ویروسی برای درمان هیپاتیت B مزمن در بزرگسالان (ادامه)

دارو	راه تجویز و دوز	ایجاد مقاومت	عوارض جانبی	پایش درمان	نظرات
تلبیوودین	خوراکی و ۶۰۰ میلی گرم روزانه	۲۵-۱۱٪ بعد از ۲ سال مقاومت متقاطع بین سویه های HBV مقاوم به لامسی وودین و تلبیوودین شایع است.	سردرد، خستگی، علائم گوارشی (درد گوارشی)	اندازه گیری سطح کراتین کیناز اگر نگرانی در مورد میوپاتی وجود دارد. تست عملکرد کلیوی و کبدی هر ۳-۶ ماه ارزیابی سطح اسید لاکتیک تست HBV DNA و سرولوژیک هر ۳-۶ ماه	
انتکاویر	خوراکی؛ ۰/۵-۱ میلی گرم روزانه	۲-۱٪ بعد از ۵ سال در بیماران درمان نشده با نوکلئوز(ت) ید؛ ۶۰٪ در بیماران مقاوم به لامسی وودین	سردرد، خستگی، افزایش سطح آلانین آمینوترانسفراز	تست عملکرد کلیوی و کبدی هر ۳-۶ ماه ارزیابی سطح اسید لاکتیک تست HBV DNA و سرولوژیک هر ۳-۶ ماه	توصیه شده به عنوان خط اول دوز ۰/۵ میلی گرم روزانه در بیماران درمان نشده، یک میلی گرم در بیماران درمان شده تنظیم دوز در اختلال عملکرد کلیوی
تنوفوویر دی‌زوپروکسیل	خوراکی؛ ۳۰۰ میلی گرم روزانه	بدون مقاومت بعد از حداکثر ۷ سال درمان	سردرد، خستگی، نازوفارنژیت، عفونت راه تنفسی فوقانی، تهوع	تست عملکرد کلیوی و کبدی هر ۳-۶ ماه ارزیابی فسفر در بیماران با بیماری مزمن کلیوی ارزیابی سطح اسید لاکتیک تست HBV DNA و سرولوژیک هر ۳-۶ ماه	توصیه شده به عنوان خط اول تواتر دوز ولی نه دوز در بیماری کلیوی مزمن کاهش می یابد ممکن است طی حاملگی به کار رود؛ احتمال خطر وزن کم تولد

جدول ۱۹۱-۳. داروهای ضد ویروسی برای درمان هپاتیت B مزمن در بزرگسالان (ادامه)

دارو	راه تجویز و دوز	ایجاد مقاومت	عوارض جانبی شایع ^a	پایش درمان	نظرات
تنوفوویر آلفانامید	خوراکی؛ ۲۵ میلی گرم روزانه	اطلاعاتی در مورد پیگیری طولانی مدت در دسترس نیست.	سردرد، خستگی، نازوفارنژیت، عفونت راه تنفسی فوقانی	تست عملکرد کلیوی و کبدی هر ۳۶ ماه ارزیابی فسفر در بیماران با بیماری مزمن کلیوی ارزیابی سطح اسید لاکتیک تست DNA و HBV سرولوژیک هر ۳۶ ماه	توصیه شده به عنوان خط اول ممکن است طی حاملگی به کار رود؛ احتمال خطر وزن کم تولد
امتریسیتابین	خوراکی؛ ۲۰۰ میلی گرم خوراکی	تعریف نشده	سردرد، علائم گوارشی (تهوع، اسهال، درد شکمی)، خستگی، افسردگی، بی خوابی، رؤیاهای غیرطبیعی، راش، آستنی، افزایش سرفه، رینیت	تست عملکرد کلیوی و کبدی هر ۳۶ ماه ارزیابی سطح اسید لاکتیک تست DNA و HBV سرولوژیک هر ۳۶ ماه	در حالی که برای درمان عفونت HBV مزمن تأیید نشده است، به جای لامیوودین به کار می رود. تواتر دوز در بیماری کلیوی مزمن تنظیم می شود.

a. برای امتریسیتابین، عوارض جانبی فقط در ترکیب با درمان ضد رتروویروسی ارزیابی شده است.

$\geq 20000 \text{ IU/mL}$ و سطوح آمینوترانسفراز بیش از دو برابر سطح بالایی طبیعی تشخیص داده می شود) و کسانی که در آنها یک دوره کوتاه درمان ترجیح داده می شود (به طور مثال زنانی که تصمیم دارند باردار شوند) نگه داشته می شود.

■ لامیوودین

لامیوودین یک آنالوگ خوراکی سیتیدین است که به طور رقابتی فعالیت ترانس کریپتاز معکوس ویروسی را هم در HIV و هم در HBV مهار می کند و مانع همانندسازی ویروس می گردد.

پایین بود ولی واضحاً بالاتر از زمانی بود که هر کدام از داروها به تنهایی تجویز شده بودند: ۹/۱٪ در مقایسه با صفر با TDF به تنهایی (۰/۰۰۱٪) و ۲/۸٪ با IFN به تنهایی (۰/۰۰۵٪). با این حال تفاوت بارزی هنگامی که IFN به رژیم به کار رفته در بیمارانی که در حال حاضر در حال دریافت درمان نوکلئوز(ت) ید بودند اضافه شد، مشاهده نگردید. درمان های بر پایه IFN اغلب به دلیل عوارض جانبی و تداخلات دارویی تحمل نمی شوند و معمولاً برای بیماران با عفونت HBV ژنوتیپ A مطلوب با بیماری فعال HBeAg مثبت (از طریق بار ویروسی

■ تلبیوودین^۲

تلبیوودین یک β -L آنانیتومر تیمیدین است که توسط FAD در ۲۰۰۶ برای درمان عفونت HBV مزمن تأیید شد. نشان داده شد که تلبیوودین منجر به بهبود ویرولوژیک، بیوشیمیایی و بافت‌شناسی در بیماران با عفونت HBV مزمن می‌شود. HBV مقاوم به تلبیوودین به طور کلی مقاومت متقاطع با ویروس مقاوم به لامی‌وودین دارد اما معمولاً هنوز به آدفوویر یا تنوفوویر حساس می‌باشد. بعد از ۲ سال از درمان، سویه‌های مقاوم به تلبیوودین در ۲۵٪ بیماران HBeAg مثبت و ۱۱٪ بیماران HBeAg منفی مورد توجه قرار گرفت؛ این مقاومت کاربرد آن را محدود کرده است. به این دلیل که تلبیوودین سریعاً جذب می‌شود و از طریق کلیه متابولیزه می‌گردد، دوز در بیماران با CrCl کمتر از ۵۰ mL/min کاهش می‌یابد. به طور کلی تلبیوودین به خوبی تحمل می‌شود، اما افزایش در کراتین کیناز و خستگی میالژی مشاهده شده است.

■ انتکاویر^۴

انتکاویریک آنالوگ گوانوزین سیکلوپنتیل است که زمانی که تری فسفوریله می‌گردد از چندین مسیر HBV پلیمراز را بلوک می‌کند، رونویسی معکوس سنتز هم رشته منفی و هم رشته مثبت HBV را مهار می‌نماید. انتکاویر به طور مؤثر همانندسازی HBV را مهار می‌کند و منجر به بهبود بیوشیمیایی و بافت‌شناسی می‌شود. این دارو علیه برخی سویه‌های HBV مقاوم به لامی‌وودین فعال می‌باشد، ولی فقط در غلظت‌های ۲۰ تا ۳۰ برابر بیشتر از غلظت‌هایی که با دوز استاندارد ۰/۵ میلی گرمی به دست می‌آید؛ بنابراین دوز بالاتر (یک میلی گرم روزانه) انتکاویر برای بیماران با تماس قبلی با لامی‌وودین توصیه می‌شود. مقاومت به انتکاویر که منجر به ریباند ویروسی می‌شود در بین بیمارانی که تحت درمان HBV قرار نگرفته‌اند (naïve) شایع است ولی ممکن است تا ۶۰٪ بیماران با مقاومت قبلی به لامی‌وودین بعد از ۴ سال درمان با انتکاویر دچار آن شوند. سویه‌های مقاوم به انتکاویر، حساسیت به تنوفوویر و گهگاه آدفوویر را حفظ می‌کنند. انتکاویر به طور کلی به خوبی تحمل می‌شود و دسترسی زیستی بالایی دارد ولی باید با معده خالی مصرف شود چون غذا با جذب آن تداخل می‌کند. دارو از طریق کلیه پاکسازی می‌شود و دوز باید در CrCl کمتر از ۵۰ mL/min تنظیم شود.

لامی‌وودین برای پروفیلاکسی علیه فعال شدن مجدد HBV حین سرکوب ایمنی به دنبال پیوند کبد یا شیمی‌درمانی خصوصاً زمانی که انتظار می‌رود مدت پروفیلاکسی نسبتاً کوتاه باشد، به کار می‌رود. استفاده طولانی مدت می‌تواند به دلیل آستانه پایین مقاومت ویروسی محدود گردد؛ میزان آن در بین بیمارانی که برای یک سال درمان شده‌اند به ۳۰٪ و بعد از ۵ سال درمان به ۷۰٪ می‌رسد. تغییرات در موتیف YMDD در DNA پلیمراز HBV با کارایی کاهش یافته لامی‌وودین مرتبط است.

در حالی که امتریسیتابین^۱ برای درمان عفونت HBV مزمن تأیید نشده است، ولی یک آنالوگ سیتوزین مشابه از نظر ساختار، فعالیت و مقاومت به لامی‌وودین می‌باشد. فایده بیشتری نسبت به لامی‌وودین ندارد، اما در قرص‌های ترکیبی با تنوفوویر (هم TDF و هم تنوفوویر آلفانامید فومارات [TAF]) با یکدیگر در یک فرمول قرار گرفته‌اند. زمانی که مناسب باشد مثلاً در موارد مقاومت تأیید شده به نوکلئوزید یا در بیماران با عفونت همزمان HIV/HBV نیازمند درمان ضد ویروسی در طول عمر، این فرمول‌های همزمان می‌توانند با توصیه‌های پایش‌کننده و انتظارات برای پاسخ بالینی مشابه با لامی‌وودین و تنوفوویر به کار روند.

■ آدفوویر^۲

آدفوویر دیپوکسیل یک پیش داروی خوراکی آدفوویر - آنالوگ مونوفسفات نوکلئوتید آدنوزین است. این دارو علیه HBV، HIV، برخی از هرپس ویروس‌ها (HSV و CMV) و پاکس ویروس‌ها فعال می‌باشد. عوارض جانبی محدودکننده درمان (شامل نفروتوکسیسیته نادر) مانع از استفاده از دوزهای بالاتر مورد نیاز جهت مهار HIV (۱۲۰-۶۰ mg روزانه) که مورد تأیید FDA برای این اندیکاسیون نمی‌باشد، می‌گردد. مطالعات در مورد دوز ۱۰ میلی گرمی برای عفونت HBV پروفایل عالی ایمنی و تحمل‌پذیری را نشان داد و منجر به تأیید FDA برای درمان عفونت HBV مزمن گردید. آدفوویر در درمان بیماران آلوده به HBV درمان نشده (naïve) و افرادی که با HBV مقاوم به لامی‌وودین آلوده شده‌اند، مؤثر می‌باشد. ظهور مقاومت ویروسی به آدفوویر آهسته‌تر از مقاومت به لامی‌وودین است ولی هنوز در ۲۰-۳۰٪ بیماران بعد از ۵ سال درمان رخ می‌دهد. به این دلیل که آدفوویر دیپوکسیل از طریق کلیه پاکسازی می‌شود، پایش روتین عملکرد کلیوی (هر ۶ ماه) توصیه می‌شود.

■ تنوفوویر^۱

تنوفوویر یک آنالوگ نوکلئوتید آدنوزین مونوفسفات با فعالیت علیه هم رتروویروس‌ها و هم هپادناویروس می‌باشد. تنوفوویر با قدرت همانندسازی HBV را مهار می‌کند. از نظر بالینی مقاومت بارز به تنوفوویر تا حداکثر ۷ سال از درمان مشاهده نشده است. در دو شکل پیش دارویی در دسترس می‌باشد، TDF و TAF. هر دو فرمولاسیون تنوفوویر توسط FDA برای درمان هم عفونت HIV و هم عفونت HBV تأیید شده‌اند و از طریق کلیه دفع می‌شوند. به دلیل شباهت‌های ساختاری بین TDF، آدفوویر و سیدوفوویر (دو داروی آخر می‌توانند باعث سمیت پروگزیمال توپولی کلیوی شوند)، TDF حاوی هشدار سمیت کلیوی شامل سندرم فانکونی و دیابت بیمزه می‌باشد ولی این خطرات در کارآزمایی‌های بالینی بزرگ درمان هپاتیت B یافت نشده‌اند. تا حدودی یک کاهش اندک (به میزان حدود ۵mg/dL) در میزان فیلتراسیون گلومرولی طی ۲ سال از درمان TDF مورد توجه قرار گرفته است. کاهش خفیف در دانسیته مینرال استخوان بعد از ۵ سال درمان با TDF مشاهده شده است ولی اهمیت بالینی این تغییر ناشناخته است و خطر شکستگی پایین باقی ماند. پایش روتین عملکرد کلیوی طی درمان با TDF اندیکاسیون دارد و تواتر دوز باید در بیماری کلیوی مزمن کاهش یابد. TAF پایداری بیشتری نسبت به TDF دارد و غلظت دارویی درون هپاتوسیت‌ها بیشتر است و تماس سیستمیک کمتری دارد. یک مطالعه مقایسه‌ای آشکار کرد که در حالی که TAF همان خطرات را دارد، ولی میزان کاهش در سرعت فیلتراسیون گلومرولی (GFR) و دانسیته میزان استخوان ۲۵-۳۰٪ مقدار مشاهده شده با TDF بود.

■ اینترفرون‌ها

IFN‌ها طیف گسترده‌ای از فعالیت ضد ویروسی علاوه به تعدیل کنندگی سیستم ایمنی دارند. IFN‌ها به صورت SC، IM یا IV تجویز می‌شوند. IFN‌های α ، β ، γ و λ نوترکیب در انواعی از عفونت‌های ویروسی ارزیابی شده‌اند. همچنین ممکن است IFN پگیلیته باشد: پیوند α -INF به پلی‌اتیلن گلیکول منجر به جذب آهسته‌تر، کلیرانس کاهش یافته و غلظت‌های پایدارتر IFN سرم می‌شود، بنابراین اجازه برنامه دوزبندی راحت‌تر یک بار در هفته را می‌دهد. در بسیاری موارد، IFN پگیلیته جایگزین IFN استاندارد شده است.

عوارض جانبی IFN عبارت است از تب، میالژی، خستگی،

خواب‌آلودگی، افسردگی، گیجی، لکونی و ایجاد اوتوانتی‌بادی‌ها شامل آنتی‌بادی‌های آنتی تیروئید. IFN- α 2a پگیلیته توسط FDA برای درمان در بیماران با هپاتیت B مزمن تأیید شده است. در حالی که گزارش شده است که IFN- α 2b در عفونت HBV مفید است، این دارو برای درمان هپاتیت B در ایالات متحده تأیید نشده است.

IFN‌ها تحت مطالعه وسیعی در درمان عفونت HBV مزمن قرار گرفته‌اند. استفاده از IFN- α 2b برای ۱۶-۲۴ هفته در بیماران با عفونت HBV مزمن پایدار منجر به از بین رفتن مارکرهای همانندسازی HBV (به عنوان مثال HBeAg و HBV DNA) در ۲۳-۳۷٪ موارد گردید؛ ۸٪ از بیماران همچنین HBsAg را پاکسازی کردند. در اغلب بیمارانی که HBeAg و HBV DNA را از دست دادند، برگشت سطوح آمینوترانسفرازهای سرمی به میزان طبیعی و هم بهبود کوتاه مدت و هم بلندمدت در بافت‌شناسی کبدی توصیف شده است. پیش‌بینی کننده‌های پاسخ مطلوب به درمان IFN استاندارد عبارتند از سطوح پایین پیش از درمان HBV DNA، سطوح سرمی بالای پیش از درمان آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، مدت کوتاه عفونت HBV مزمن و التهاب کبدی فعال در بیوپسی. پاسخ‌های ضعیف در بیماران دچار سرکوب ایمنی شامل افرادی که با HIV آلوده شده‌اند دیده شده است.

در دوزهای بالا، IFN- α و IFN- α پگیلیته علیه عفونت ویروس هپاتیت D فعال هستند. در هپاتیت D یک پاسخ ویرولوژیک پایدار (SVR) در ۲۵-۳۵٪ بیماران درمان شده با IFN- α ولی تنها در ۱۷-۴۳٪ بیماران درمان شده با IFN- α پگیلیته رخ داد.

چندین آماده‌سازی IFN مطالعه شده‌اند و به عنوان گزینه‌های درمانی برای عفونت HCV مزمن تأیید شده‌اند؛ اغلب این آماده‌سازی‌ها IFN را با ریباویرین که یک آنالوگ غیراختصاصی نوکلئوزید با اثرات ضد ویروسی است که در ادامه بحث می‌شود، ترکیب می‌کنند. تأیید داروهای ضد ویروسی که مستقیماً عمل می‌کنند در ۲۰۱۴ منجر به بازنگری راهنمایی گردید و درمان IFN دیگر برای درمان هپاتیت C توصیه نمی‌شود.

داروهای ضد ویروسی برای عفونت هپاتیت C

درمان‌های هدفمند متعددی با داروهای ضد ویروسی با عملکرد مستقیم (DAAs) علیه HCV مؤثر می‌باشند (جدول ۱-۴). درمان ترکیبی DAA در حال حاضر استاندارد مراقبتی برای درمان عفونت HCV مزمن بدون توجه به ژنوتیپ یا مرحله فیبروز است. درمان HCV سه هدف دارویی دارد: RNA پلیمراز وابسته به NS5B RNA، پروتئاز NS3/4 و NS5A که فسفوپروتئین اتصال‌دهنده روی که برای همانندسازی HCV RNA جدایی‌ناپذیر است. مدت درمان متغیر می‌باشد، معمولاً از ۸ تا ۲۴ هفته. هدف درمان HCV سرکوب سطح همانندسازی ویروسی است؛ اگر سطوح HCV RNA در پلاسما زمانی که ۱۲ هفته بعد از پایان درمان مورد سنجش قرار می‌گیرند، غیرقابل تشخیص باقی بماند، SVR به دست آمده است. SVR معادل علاج در نظر گرفته می‌شود چون با سرکوب یا دوام همانندسازی HCV، مورتالیتی ناشی از همه علل و مورتالیتی مرتبط با کبد کمتر و خطر کاهش یافته کارسینوم هپاتوسلولار مرتبط است. این فواید در بیماران با و بدون بیماری کبدی پیشرفته و سیروز که رژیم‌های فاقد IFN، ترکیبی بر پایه DAA دریافت کردند، تأیید شده است.

به طور کلی، رژیم‌های خط اول بر پایه DAA برای عفونت HCV مزمن آنقدر مؤثر هستند که میزان علاج آنها بیش از ۹۰٪ می‌باشد. SVR در زیر گروه کوچکی از بیماران به دست نمی‌آید: تا ۶٪ برای ژنوتیپ یک (شایع‌ترین ژنوتیپ) و بیش از ۱۰٪ برای ژنوتیپ ۳ (از نظر تاریخی سخت‌ترین مورد برای درمان). دو رژیم پان ژنوتیپی خصوصاً برای درمان مجدد عفونت HCV مزمن بعد از شکست درمان تأیید شده‌اند: glecaprevir /sofosbuvir و velpatasvir /sofosbuvir. در حالی که برخی جایگزینی‌های اسید آمینه و پلی‌مورفیسم‌ها می‌توانند بر کارایی درمان HCV با رژیم‌های ترکیبی بر پایه DAA تأثیر بگذارند، اهمیت بالینی این حساسیت کاهش یافته به میزان زیادی بین رژیم‌ها و براساس ژنوتیپ/ساب تایپ تفاوت می‌کند. در وضعیت ژنتیک ویروسی نامطلوب (ساب ژنوتیپ‌های ویروسی یا واریانت‌های ویروسی با پلی‌مورفیسم‌های مرتبط با مقاومت) یا فیبروز پیشرفته، کارایی درمان می‌تواند مکرراً از طریق تعدید دوره درمان یا اضافه کردن ریباویرین بهتر گردد. مرور آنالیز انجمن مشترک آمریکا برای مطالعه بیماری‌های کبدی/بیماری‌های عفونی گایدلاین‌های انجمن HCV آمریکا،

مفید است. علاوه بر این، برای تمامی درمان‌های بر پایه DAA چک تداخلات دارو - دارو قبل از آغاز درمان توصیه شده است. اکثر رژیم‌ها به خوبی تحمل می‌شوند اما تمامی DAAها حاوی هشدار جعبه سیاه در مورد فعال شدن مجدد HBV به دنبال سرکوب HCV هستند. در برخی موارد، هپاتیت فولمینانت، شعله‌وری کبد، و مرگ در بیماران با عفونت HBV درمان نشده که تحت درمان برای عفونت HBV مزمن قرار گرفتند، رخ داده‌اند. این خطرات نادر هستند و با اطمینان می‌توانند با پایش روتین مدیریت گردند؛ درمان HCV نباید به دلیل عفونت همزمان HBV به تعویق افتد.

■ سوفوسبوویر^۱ و رژیم‌های حاوی سوفوسبوویر

سوفوسبوویر سوفوسبوویر یک پیش داروی مهارکننده یوریدین RNA پلیمراز وابسته به NS5B RNA HCV است. یوریدین نوکلئوزید تری فسفات فعال منجر به خاتمه همانندسازی RNA ویروسی می‌شود. سوفوسبوویر توسط FDA برای درمان ژنوتیپ‌های ۱-۴ HCV تأیید شده است و علیه ژنوتیپ‌های ۱-۶ فعال می‌باشد. مقاومت به سوفوسبوویر توسط جایگزینی S282T در پروتئین NS5B مطرح شده است ولی مقاومت بارز از نظر بالینی به درمان با سوفوسبوویر به ندرت رخ داده و پیشرفت ویرولوژیک حین درمان با سوفوسبوویر بی‌نهایت نادر است. سوفوسبوویر برای استفاده با سایر DAAها تأیید شده و هم به صورت جداگانه و هم به عنوان قسمتی از سه رژیم ترکیبی با دوز ثابت در دسترس می‌باشد: به عنوان رژیم دو دارویی با مهارکننده‌های پروتئین NS5A لیدپاسویر^۲ و ولپاتاسویر^۳، به ترتیب، و به عنوان رژیم سه دارویی با ولپاتاسویر و مهارکننده پروتئاز وکسی‌لاپروویر^۴. هم سوفوسبوویر و هم متابولیت فعال آن از طریق کلیه پاکسازی می‌شوند و در حالی که FDA این دارو را فقط برای بیماران با GFR تخمینی مساوی یا بیشتر از ۳۰ mL/min تأیید کرده است، مطالعات متعددی ایمنی و کارایی آن را حتی در بیماری کلیوی مرحله انتهایی و برای بیمارانی که تحت دیالیز می‌باشند نشان داده‌اند. سوفوسبوویر با سمیت بارز یا تداخلات دارویی بجز یک استثنای قابل توجه، مرتبط نبوده است: سوفوسبوویر باعث تقویت آمودارون می‌شود و ممکن است باعث برادی کاردی شدید گردد خصوصاً اگر همراه با

1- Sofosbuvir

2- ledipasvir

3- velpatasvir

4- voxilaprevir

آمیدارون و بتابلر مصرف شود.

سوفوسبوویر / لدیپاسویر^۱ لدیپاسویر یک مهارکننده پروتئین NS5A است که فقط در ترکیب با سوفوسبوویر در دسترس می‌باشد. ترکیب با دوز ثابت لدیپاسویر و سوفوسبوویر علیه ژنوتیپ‌های ۱، ۴ و ۶ مؤثر است. مدت استاندارد درمان ۱۲ هفته برای ژنوتیپ ۱ (تمامی زیر ژنوتیپ‌ها)، ژنوتیپ ۴ و ژنوتیپ ۶ است؛ با این حال مدت درمان ممکن است به ۸ هفته در بیمارانی که درمان نشده‌اند (naïve) و آلوده به ژنوتیپ ۱ غیر سیروتیک با سطوح پایه HCV RNA زیر ۶ میلیون کپی در هر میلی‌لیتر هستند کاهش یابد. درمان باید در بیمارانی که سیروز جبران نشده دارند یا تماس قبلی با DAA داشته‌اند به ۲۴ هفته تمدید یابد یا ریبوویرین باید به درمان اضافه گردد. لدیپاسویر از طریق صفراوی ترشح می‌شود و برای اختلال کلیوی خفیف یا متوسط تنظیم دوز نیاز نیست. مطالعات متعددی نشان داده‌اند که سوفوسبوویر / لدیپاسویر در بیماری مرحله انتهایی ایمن می‌باشد ولی توسط FDA فقط برای بیمارانی با CrCl بیش از ۳۰ mL/min تأیید شده است. هیچ کاهش دوزی برای سیروز جبران نشده (کلاس B یا C طبقه‌بندی Child-Turcotte-Pugh) نیاز نیست. جذب لدیپاسویر با دریافت غذا بهبود می‌یابد و توسط ضد اسیدها یا مهارکننده‌های پمپ پروتئین مهار می‌شود. لدیپاسویر مهارکننده P - گلیکوپروتئین است و ممکن است سطوح تنوفوویر را افزایش دهد؛ عملکرد کلیوی باید در بیمارانی که هر دو دارو را دریافت می‌کنند پایش شود، اگرچه تداخلات بارز بالینی حین دوره نسبتاً کوتاه درمان غیر محتمل می‌باشد. لدیپاسویر به طور کلی به خوبی تحمل می‌شود و کارآزمایی‌های بالینی فقط اندکی افزایش در عوارض جانبی، شامل سردرد و خستگی، را در مقایسه با آنچه در دارونما اتفاق می‌افتد نشان دادند.

سوفوسبوویر / ولپاتاسویر در حالی که ولپاتاسویر از نظر شیمیایی مشابه لدیپاسویر است، ولی طیف وسیعی از فعالیت را دارد و بهبود کارایی را در مقایسه با لدیپاسویر علیه ژنوتیپ‌های ۲ و ۳ HCV نشان می‌دهد. ولپاتاسویر فقط در ترکیب با سوفوسبوویر برای درمان بیمارانی که درمان نشده (naïve) با عفونت ژنوتیپ ۱-۶ و تمامی مراحل فیروز شامل سیروز جبران نشده در دسترس است. برخلاف درمان سوفوسبوویر / لدیپاسویر، کوتاه کردن مدت درمان با سوفوسبوویر / ولپاتاسویر در این بیمارانی

اندیکاسیون ندارد. مشابه با لدیپاسویر، ولپاتاسویر باید با غذا مصرف شود و از استفاده همزمان با ضد اسیدها یا مهارکننده‌های پمپ پروتون باید اجتناب گردد. به طور کلی ولپاتاسویر به خوبی تحمل می‌شود و عوارض جانبی گزارش شده اندک هستند.

سوفوسبوویر / ولپاتاسویر / وکسی‌لاپروویر وکسی‌لاپروویر در ترکیب سه دارویی با سوفوسبوویر و ولپاتاسویر در دسترس است و یک مهارکننده پروتئاز NS3/ NS4A می‌باشد که علیه ژنوتیپ‌های ۱-۶ HCV فعال است. ترکیب با دوز ثابت برای درمان مجدد بیمارانی با عفونت ژنوتیپ ۱-۶ که در آنها SVR بعد از درمان قبلی ترکیبی DAA به دست نیامده و برای درمان بیمارانی آلوده به ژنوتیپ ۳ درمان نشده (naïve) با سیروز توصیه می‌شود. در بیمارانی با عفونت ژنوتیپ ۳ تجربه شده با مهارکننده پروتئین NS5A، میزان SVR در پاسخ به سوفوسبوویر / ولپاتاسویر / وکسی‌لاپروویر پایین‌تر است؛ بنابراین اضافه کردن ریبوویرین در این بیمارانی توصیه می‌شود. یک دوره ۱۲ هفته‌ای برای اغلب بیمارانی شامل افراد با سیروز جبران شده توصیه می‌گردد. وکسی‌لاپروویر برای بیمارانی با سیروز جبران نشده (مبحث «مهارکننده‌های پروتئاز و رژیم‌های حاوی مهارکننده پروتئاز» در ادامه را ببینید) یا افراد با اختلال بارز کلیوی و CrCl کمتر از ۳۰ mL/min توصیه نمی‌شود. وکسی‌لاپروویر همانند سایر مهارکننده‌های پروتئاز توسط سیستم CYP3A متابولیزه می‌گردد و اثر وکسی‌لاپروویر ممکن است در حضور سایر القاکننده‌های CYP کاهش یابد.

سوفوسبوویر / داکلاتاسویر^۲ ترکیب سوفوسبوویر با داکلاتاسویر (تنها مهارکننده پروتئین NS5A که به صورت جداگانه بجای وجود همزمان با سایر DAAها در دسترس است) برای درمان ژنوتیپ‌های ۱ و ۳ HCV تأیید شده است. داکلاتاسویر به انتهای N پروتئین NS5A متصل می‌شود که هم همانندسازی RNA و ویروسی را مهار می‌کند و هم تولید ویرون را بلوک می‌کند. در ترکیب با سوفوسبوویر برای ۱۲ هفته تجویز می‌شود و برای درمان بیمارانی با سیروز جبران نشده بی‌خطر است. داکلاتاسویر سوبسترای CYP3A است و دوز هنگامی که با سایر سوبستراهای CYP3A تجویز می‌شود باید تنظیم گردد؛ یعنی دوز باید در صورتی که داکلاتاسویر با مهارکننده قوی

جدول ۱۹۱-۴. داروهای ضد ویروسی برای درمان هپاتیت C در بزرگسالان^a

فرمولاسیون دارو	راه تجویز، دوز، مدت	مکانیسم (های) عمل	طیف فعالیت	عوارض جانبی شایع	نظرات
سوفوسبوویر	خوراکی؛ ۴۰۰mg روزانه، مدت متغیر است (۱۲ تا ۲۴ هفته)	آنالوگ نوکلئوزید	ژنوتیپ‌های ۱-۶	سردرد، خستگی	باید با حداقل یک DAA دیگر از کلاس متفاوت ترکیب گردد.
سوفوسبوویر / لدیپاسویر	خوراکی؛ ۴۰۰mg / ۹۰mg روزانه؛ ۸ یا ۱۲ هفته	آنالوگ نوکلئوزید / مهارکننده NSSA	ژنوتیپ‌های ۱، ۴ و ۶	سردرد، خستگی	اجتناب از مصرف همزمان با داروهای ضد اسید
سوفوسبوویر / ولپاتاسویر	خوراکی؛ ۴۰۰mg / ۱۰۰mg روزانه؛ ۱۲ هفته	آنالوگ نوکلئوزید / مهارکننده NSSA	ژنوتیپ‌های ۱-۶	سردرد، خستگی	اجتناب از مصرف همزمان با داروهای ضد اسید
مونوسبوویر / ولپاتاسویر / وکسیلاپروویر	خوراکی؛ ۴۰۰mg / ۱۰۰mg / ۱۰۰mg یکبار در روز؛ ۱۲ هفته	آنالوگ نوکلئوزید / مهارکننده / NSSA / مهارکننده پروتئاز	ژنوتیپ‌های ۱-۶	سردرد، خستگی، اسهال، تهوع	برای درمان مجدد بیماران با تجربه قبلی DAA تأیید شد. از مصرف همزمان با داروهای ضد اسید اجتناب شود.
پاریتاپروویر / ریستوناویر / امپیتاسویر + داسابوویر	خوراکی؛ ۲ عدد قرص ۷۵mg / ۵۰mg ۱۲/۵mg یکبار در روز + یک عدد قرص ۲۵۰mg (داسابوویر) دو بار در روز؛ ۱۲ یا ۲۴ هفته	مهارکننده پروتئاز / داروی تقویت‌کننده / مهارکننده NSSA + مهارکننده پلیمرز غیرنوکلئوزید	ژنوتیپ‌های ۱a و ۱b	خستگی، تهوع، خارش، بی‌خوابی و آستی	در بیماران با عفونت ژنوتیپ ۱a باید با ریباویرین ترکیب شود. در حین درمان عملکرد کبدی را ماهانه مانیتور کنید.

جدول ۱۹۱-۴. داروهای ضد ویروسی برای درمان هیپاتیت C در بزرگسالان^a (ادامه)

فرمولاسیون دارو	راه تجویز، دوز، مدت	مکانیسم (های) عمل	طبقه فعالیت	عوارض جانبی شایع	نظرات
الباسویر / گرازوپرویر	خوراکی؛ ۵۰ mg / ۱۰۰ mg یکبار در روز، ۱۲ یا ۱۶ هفته	مهارکننده NS5A / مهارکننده پروتئاز	ژنوتیپ‌های ۱ و ۴	خستگی، اнемی، سردرد، تهوع	تست قبل از درمان برای جایگزینی‌های مرتبط با مقاومت در بیماران آلوده به ژنوتیپ 1a توصیه می‌شود. اگر بیمار درمان ۱۶ هفته‌ای دریافت می‌کند، پائل عملکرد کبدی را در هفته ۸ و سپس در هفته ۱۲ پایش کنید.
گلساپرویر / پیرنتاسویر	خوراکی؛ ۳ قرص ۱۰۰ mg / ۴۰۰ mg یکبار در روز، ۸، ۱۲ یا ۱۶ هفته	مهارکننده NS5A / مهارکننده پروتئاز	ژنوتیپ‌های ۱، ۱a و 1b	سردرد، خستگی	فقط در ترکیب با سوفوسبوویر توصیه شده؛ دیگر به عنوان رژیم خط اول یا دوم در نظر گرفته نمی‌شود.
سیمپرویر	خوراکی؛ کپسول ۱۵۰ mg یکبار در روز؛ ۱۲ هفته	مهارکننده پروتئاز	ژنوتیپ‌های ۱ و ۱a	راش، خارش، تهوع	تست پایه برای پلی‌مورفیسم Q80K مرتبط با مقاومت توصیه شده است.
داکلاتاسویر	خوراکی؛ قرص ۶۰ mg یکبار در روز؛ ۱۲ هفته زمانی که با	مهارکننده NS5A	ژنوتیپ‌های ۱ و ۳	سردرد، خستگی	مصرف فقط همراه با سوفوسبوویر - با یا بدون ریباویرین -

جدول ۱۹۱-۴. داروهای ضد ویروسی برای درمان هپاتیت C در بزرگسالان* (ادامه)

فرمولاسیون دارو	راه تجویز، دوز، مدت	مکانیسم (های) عمل	طیف فعالیت	عوارض جانبی شایع	نظرات
ریباویرین	خوراکی؛ ۳۶ کپسول ۲۰۰mg یکبار در روز یا در دوزهای منقسم، براساس وزن، سابقه بیماری قلبی عروقی و عملکرد کلیوی	آنالوگ نوکلئوزید، همچنین مکانیسم‌های ناشناخته	ناشناخته، برای تمامی ژنوتیپ‌ها به کار می‌رود.	آنمی، تهوع، در حاملگی تراتوژن	فقط به عنوان درمان ترکیبی با DAAs یا اینترفرون به کار می‌رود. بعد از ۲ هفته درمان و بعد از آن در صورتی که از نظر بالینی اندیکاسیون داشته باشد شمارش کامل خونی باید پایش شود. براساس آنمی و عملکرد کلیوی دوز ممکن است تنظیم شود.

ه. در حالی که این داروها توسط FDA برای HCV مزمن ولی نه حاد تأیید شده‌اند، آنها برای HCV حاد توسط هم انجمن بیماری‌های عفونی آمریکا و هم انجمن آمریکایی برای مطالعه بیماری‌های کبدی توصیه شده‌اند. اختصار: DAA، داروی ضد ویروسی مستقیم عمل‌کننده

پلی پروتئین HCV به پروتئین‌های NS4A، NS4B، NS5A، NS5B ممانعت به عمل می‌آورند. مهارکننده‌های پروتئاز به عنوان یک کلاس از طریق کبد متابولیزه می‌شوند و بنابراین نباید در بیماران با سیروز جبران نشده (کلاس B یا C طبقه‌بندی Child-Turcotte-Pugh) به کار روند. در مورد بیماران دریافت‌کننده مهارکننده‌های پروتئاز، توصیه فعلی این است که تست‌های عملکرد کبدی باید ماهانه پایش شوند.

سیمپرویر^۱ سیمپرویر پروتئاز HCV NS3/4A را مهار می‌کند و علیه ژنوتیپ ۱ (زیر ژنوتیپ 1b بیشتر از 1a) و ژنوتیپ ۴ HCV فعال است. حدود یک سوم بیماران آلوده شده با ژنوتیپ

CYP3A تجویز می‌شود کاهش یابد و اگر با القاکننده‌های متوسط CYP3A تجویز می‌گردد افزایش یابد. جذب داکلاتاسویر تحت تأثیر غذا نمی‌باشد و به میزان زیادی به پروتئین متصل می‌شود. نیازی به تطبیق دوز در نارسایی کلیوی وجود ندارد و عوارض جانبی ناشایع هستند.

■ مهارکننده‌های پروتئاز و رژیم‌های حاوی مهارکننده پروتئاز

مهارکننده‌های پروتئاز به طور ویژه جهت مهار پروتئاز HCV NS3/4A از طریق تقلید پلی‌پپتید HCV طراحی شده‌اند و هنگامی که توسط پروتئاز ویروسی گرفتار می‌شوند یک پیوند کووالانت باقی‌مانده‌های سرین کاتالیزوری NS3 شکل می‌دهند، فعالیت بیشتر را بلوک کرده و از شکافته شدن پروتئولیتیک

دارویی در سیروز جبران نشده کانترااندیکه است. به ندرت، عدم جبران کبدی در بیماران دریافت‌کننده ترکیب گزارش شده است و بیماران باید طی این درمان به طور ماهانه تحت پایش عملکرد کبدی قرار گیرند.

الباسویر^۵ / گرازوپرویر^۶ فرمولاسیون همزمان الباسویر (یک مهارکننده کمپلکس همانندسازی NS5A) و گرازوپرویر (یک مهارکننده پروتئاز NS3/ NS4A) علیه ژنوتیپ‌های ۱ و ۴ HCV فعال است. با این حال کارایی آن در درمان ژنوتیپ ۱a HCV در حضور پلی‌مورفیسم‌های مرتبط با مقاومت پایه در پروتئین NS5A در موقعیت‌های Q30، M28، L31 و Y93، کاهش یافته است؛ بنابراین در بیماران آلوده شده با ژنوتیپ ۱a، تست مقاومت پایه باید انجام شود و اگر نتیجه مثبت است باید

ترکیب ریتوناویر^۱ / داسابوویر^۲ را به‌جای این ترکیب استفاده کرد. حساسیت به گرازوپرویر با جایگزینی‌های D168 پروتئین NS5A کاهش می‌یابد ولی ایزوله‌های مقاوم اندکی در موارد شکست ویرولولژیک مورد توجه قرار گرفته‌اند؛ بنابراین بررسی این جایگزینی‌ها قبل از درمان توصیه نمی‌شود. مدت درمان ۱۲ هفته (ژنوتیپ 1b یا ژنوتیپ 1a بدون پلی‌مورفیسم‌های مرتبط با مقاومت پایه) یا ۱۶ هفته (در ترکیب با ریتوناویرین در بیماران با پلی‌مورفیسم‌های پایه‌ای پروتئین NS5A و در بیماران آلوده به ژنوتیپ ۴ با تماس قبلی با IFN) می‌باشد. جذب گرازوپرویر و الباسویر تحت تأثیر غذا قرار نمی‌گیرد و دوز در بیماران با بیماری مزمن کلیوی یا کسانی که تحت دیالیز می‌باشند نیاز به تنظیم ندارد. الباسویر مشابه گرازوپرویر یک سوبسترای سیستم CYP3A است؛ تجویز همزمان با القاکننده‌های متوسط یا قوی CYP3A یا با مهارکننده‌های قوی توصیه نمی‌شود. هر دو جزء به خوبی تحمل می‌شوند و عوارض جانبی اندکی گزارش شده است. استفاده از این ترکیب دارویی (همانند تمامی ترکیبات حاوی مهارکننده‌های پروتئاز) در سیروز جبران نشده کانترااندیکه می‌باشد.

HCV 1b دارای پلی‌مورفیسم (Q80K) در پروتئین NS3 هستند که منجر به مقاومت ویروس به دارو می‌گردد؛ بنابراین اگر سیمپرویر به کار رود، ویروس آلوده‌کننده باید برای این پلی‌مورفیسم آزمایش شود. جذب سیمپرویر هنگامی که با غذا مصرف شود، افزایش می‌یابد. دارو تقریباً تماماً به پروتئین متصل می‌شود و از طریق مسیر صفراوی دفع می‌شود. برای اختلال عملکرد کلیوی تنظیم دوز نیازی نیست. سیمپرویر توسط سیستم CYP3A متابولیزه می‌شود و نباید در بیماران با سیروز جبران نشده تجویز شود. در گذشته سیمپرویر معمولاً با سوفوسبوویر برای ۱۲ هفته ترکیب می‌شد ولی با گزینه‌های جدید، این ترکیب دارویی دیگر به عنوان رژیم خط اول یا خط دوم توصیه نمی‌شود.

پاریتاپرویر^۱ / ریتوناویر^۲ / امبیتاسویر^۳ / داسابوویر^۲ پاریتاپرویر (تقویت شده با ریتوناویر)، امبیتاسویر، و داسابوویر یک رژیم با دوز ثابت برای درمان HCV است. پاریتاپرویر یک مهارکننده پروتئاز NS3/ NS4A با فعالیت علیه ژنوتیپ‌های 1a و 1b، ۴ و ۶ می‌باشد. پاریتاپرویر با مهارکننده پروتئاز HIV یعنی ریتوناویر در یک فرمول قرار می‌گیرد، نه برای فعالیت ضد ویروسی بلکه به عنوان مهارکننده CYP3A؛ فرمولاسیون همزمان ریتوناویر سطوح پاریتاپرویر را تقویت می‌کند، و اجازه تجویز یک بار در روز را می‌دهد. امبیتاسویر یک مهارکننده پروتئین NS5A با فعالیت علیه ژنوتیپ‌های 1a و 1b و همچنین ژنوتیپ‌های ۲، ۳ و ۵ می‌باشد. داسابوویر یک مهارکننده پلیمرز غیر نوکلئوزید پلیمرز NS5B HCV است؛ مهار آلوستریک آن از پلیمرز به طور مؤثر از تعامل پلیمرز با محل اتصال آن ممانعت به عمل می‌آورد. ترکیب برای درمان عفونت HCV ژنوتیپ 1b تأیید شده است و می‌تواند با اضافه شدن به ریتوناویرین برای درمان عفونت ژنوتیپ 1a به کار رود. مدت درمان ۱۲ هفته برای بیماران بدون سیروز و ۲۴ هفته برای بیماران با سیروز جبران شده است. داروهای موجود در ترکیب توسط سیستم‌های CYP2C و CYP3A متابولیزه می‌شوند. تجویز همزمان پاریتاپرویر با ریتوناویر منجر به تداخلات بارز بالینی CYP3A4 می‌گردد. احتیاط درخصوص تداخلات دارویی باید در درمان بیماران مبتلا به عفونت همزمان HIV و HCV که در حال دریافت درمان ضد رتروویروسی می‌باشند انجام گیرد. در نارسایی کلیوی یا بیماری کلیوی مرحله نهایی نیازمند دیالیز نیازی به تنظیم دوز وجود ندارد، ولی استفاده از این ترکیب

گلساپرویر^۷ / پیرنتاسویر^۸ جدیدترین درمان ترکیبی DAA تأیید شده شامل گلساپرویر (یک مهارکننده پروتئاز بان

1- Paritaprevir
3- Ombitasvir
5- Elbasvir
7- Glecaprevir

2- Ritonavir
4- Dasabuvir
6- Grazoprevir
8- Pibrentasvir

بخشی از رژیم‌های فاقد IFN قبل از در دسترس بودن سایر DAAها مورد نیاز بود. با این حال عوارض جانبی دارو مرتبط با دوزهای بالاتر (در بیماران سنگین‌تر) شامل اُرمی همولیتیک، که با نارسایی کلیوی افزایش می‌یابد - غالباً محدودکننده درمان است. سایر عوارض جانبی عبارتند از راش، میالژی و خستگی ریباویرین تراژونیک است و بنابراین استفاده از آن در زنان با توانایی تولیدمثل محدود می‌باشد.

با ظهور چند ترکیب صرفاً DAA، رژیم‌های عاری از IFN، اغلب چندین گزینه عاری از ریباویرین برای درمان وجود دارد. با این حال، هنوز چندین اندیکاسیون برای تقویت ریباویرین در درمان ترکیبی بر پایه DAA وجود دارد. مهمترین مورد این است که ریباویرین باعث بهبود میزان SVR به میزان متوسط ۵٪ در بیماران درمان نشده و درمان شده با عفونت ژنوتیپ ۱ خصوصاً به دلیل زیر ژنوتیپ 1a می‌گردد. اضافه کردن ریباویرین به درمان با پاریتاپرویر / ریتوناویر / امیتاسویر به علاوه داسابویر برای بیماران با عفونت ژنوتیپ ۱a یا ۴ و همچنین برای بیماران آلوده شده با ژنوتیپ ۱a که در حال دریافت الباسویر / گرازوپرویر با جایگزینی‌های مرتبط با مقاومت پایه‌ای پروتئین NS5A جهت غلبه بر حساسیت کاهش یافته به الباسویر می‌باشند، توصیه می‌شود. غالباً ریباویرین در رژیم‌های درمان مجدد بیماران آلوده شده به ژنوتیپ ۱ که تحت درمان بوده‌اند و سیروز دارند اضافه می‌شود تا میزان SVR را حین کوتاه کردن مدت درمان مجدد، حفظ کند. میزان SVR در ۱۲ هفته با بیماران سیروزی که تحت درمان قرار گرفته بودند و ۲۴ هفته لدیپاسویر / سوفوسبوویر دریافت کرده بود و کسانی که ۱۲ هفته لدیپاسویر / سوفوسبوویر به علاوه ریباویرین گرفته بودند، قابل مقایسه بود. ریباویرین همچنین عواقب را در بیماران تجربه کننده درمان و مبتلا به عفونت ژنوتیپ ۳ بهبود می‌بخشد - یک چالش درمانی پیش رو حتی در شرایط رژیم‌های پان ژنوتیپی فعلی. ریباویرین پاسخ درمانی را در سایر شرایط بالینی نیز بهبود می‌بخشد، خصوصاً در بیماران با سیروز جبران نشده که برای آنها درمان با مهارکننده‌های پروتئاز نمی‌تواند به کار رود و در بیماران با عفونت ژنوتیپ ۲ در شرایط با منابع محدود که ریباویرین نسبت به رژیم‌های ترکیبی DAA با دوز ثابت مقرون به صرفه‌تر است. به دلیل اثرات گسترده ضد ویروسی آن، انتخاب ریباویرین برای هر نوع جایگزینی اسید آمینه مرتبط با مقاومت خاص شناخته نشده است.

جذب ریباویرین با مصرف غذا بهبود می‌یابد و دارو از طریق

ژنوتیپی (NS3/NS4A) و پپیرنتاسویر (یک مهارکننده پروتئین NS5A پان ژنوتیپی) می‌باشد. هر دارو به صورت جداگانه یک مانع ژنتیکی بالا در برابر مقاومت دارد و علیه ژنوتیپ‌های ۱۶ HCV فعال می‌باشد. در بیماران آلوده شده با ژنوتیپ‌های غیر از ژنوتیپ ۳، مقاومت پایه تأثیری بر کارایی درمان گلساپرویر ندارد و پلی‌مورفیسم‌های پایه NS3/NS4A ارتباطی با نارسایی ویروسی ندارند. دوره درمان با توجه به فیبروز متغیر است و تجربه درمان: دوره درمان ۸ هفته‌ای برای بیماران درمان نشده (naïve) که با هر نوع ژنوتیپ آلوده هستند و هر میزان فیبروز تا سیروز جبران شده دارند، شامل بیماران با عفونت ژنوتیپ ۳ توصیه شده است، در حالی که بیماران سیروزی تجربه کننده درمان باید ۱۲ هفته درمان دریافت کنند و بیماران با تماس قبلی با مهارکننده پروتئین NS5A با یا بدون سیروز جبران شده باید ۱۶ هفته درمان بگیرند. ترکیب گلساپرویر / پپیرنتاسویر باید با غذا خورده شود. کلیرانس از طریق دفع صفراوی است؛ بنابراین تنظیم دوزی در بیماری کلیوی مرحله انتهایی نیاز نمی‌باشد. به دلیل جزء پروتئاز، ترکیب گلساپرویر / پپیرنتاسویر برای بیماران با سیروز جبران نشده مناسب نیست. گلساپرویر و پپیرنتاسویر فقط القاکننده‌های ضعیف CYP3A می‌باشند ولی آن‌ها ترانسپورترهای دارویی گلیکوپروتئین P، پروتئین مقاوم به سرطان پستان (BCRP)، و ارگانو آنیون ترانسپورتر P1 (OATP1) را مهار می‌کنند. هنگامی که با سایر داروهای که سوبستراهای این ترانسپورترها هستند مصرف شوند، غلظت هر دو دارو ممکن است افزایش یابد. رژیم ترکیبی به طور کلی به خوبی تحمل می‌شود؛ سردرد خفیف، خستگی، اسهال و تهوع گزارش شده است.

■ ریباویرین

ریباویرین (یک آنالوگ خوراکی صناعی تری‌آزول گوانوزین) به طور ضعیف هم DNA و هم RNA پلیمرازها را مهار می‌کند، ولی مکانیسم اولیه آن در درمان HCV به خوبی شناخته نشده است. این دارو ممکن است باعث افزایش اشتباه در همانندسازی ویروسی RNA شود، و جهش‌های ویروسی نامناسب یا کمتر مناسب را افزایش دهد و همچنین به نظر می‌رسد که ژن‌های پاسخ دهنده به IFN را تحریک کند و پاسخ‌های ایمنی اکتسابی را تعدیل نماید. نقش ریباویرین در درمان HCV در طی زمان تغییر کرده است. ریباویرین نقش جدایی‌ناپذیری در درمان HCV طی دوران IFN بازی می‌کند و در ترکیب با سوفوسبوویر به عنوان

- 18, 2020.
- CHOU R et al: Screening for hepatitis C virus infection in adolescents and adults: Updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. JAMA 323:976, 2020.
- GNANN JW JR, WHITLEY RJ: Genital herpes. N Engl J Med 375:666, 2016.
- ISON MG et al: Early treatment with baloxavir marboxil in high-risk adolescent and adult outpatients with uncomplicated influenza (CAPSTONE-2): A randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Infect Dis 20:1204, 2020.
- KOH C et al: Pathogenesis of and new therapies for hepatitis D. Gastroenterology 156:461, 2019.
- SPYROU E et al: Hepatitis B: Current status of therapy and future therapies. Gastroenterol Clin North Am 2020;49:215, 2020.
- TANG LE et al: Chronic hepatitis B infection: A review. JAMA 1802:319, 2018.
- UYEKI T et al: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza. Clin Infect Dis 68:e1, 2019.
- VENKATESAN S et al: Neuraminidase inhibitors and hospital length of stay: A meta-analysis of individual participant data to determine treatment effectiveness among patients hospitalized with nonfatal pandemic influenza A (H1N1) virus infection. J Infect Dis 356:221, 2009, 2020.

کلیه دفع می‌شود. کاهش دادن دوز دارو ممکن است سمیت را کاهش دهد. در حالی که تعیین شمارش سلول قرمز خونی و سطوح هموگلوبین بعد از ۲ هفته از درمان جهت پایش آنمی همولیتیک توصیه شده است، ریباویرین می‌تواند به صورت بی‌خطر در اغلب بیماران برای دوره نسبتاً کوتاهی از درمان بر پایه DAA تجویز شود. در بیماران با نارسایی کلیوی و افراد با بیماری کلیوی مرحله انتهایی که تحت دیالیز می‌باشند، دوز باید تنظیم شود و بیمار به دقت برای آنمی پایش شود.

در مطالعه اخیر در مقیاس بزرگ، ریباویرین در درمان عفونت مزمن با ویروس هپاتیت E که می‌تواند باعث هپاتیت التهابی مزمن در بیماران دچار سرکوب ایمنی خصوصاً دریافت‌کنندگان پیوند ارگان توپُر گردد، مؤثر بود.

■ اینترفرون

اینترفرون پگیلیته در ترکیب با ریباویرین دیگر برای درمان هپاتیت C به کار نمی‌رود چون میزان پاسخ نسبت به DAAها کمتر است و درمان نسبت به DAAها کمتر تحمل می‌شود.

■ برای مطالعه بیشتر

- ACOSTA E et al: Advances in the development of therapeutics for cytomegalovirus infections. J Infect Dis 221(Suppl 1):S32, 2020.
- AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES/INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA: Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Available at <http://www.hcvguidelines.org>. Accessed October



بخش ۱۲

عفونت‌های ناشی از DNA ویروس‌ها

عفونت‌های ویروس هرپس سیمپلکس

Lawrence Corey

۱۹۲

نمونه‌های جدا شده از منابع اپیدمیولوژیکی مرتبط با یکدیگر باشد، مثلاً از شرکای جنسی، مادر و نوزاد یا افرادی که از یک منبع مشترک به‌طور ناگهانی آلوده شده‌اند، می‌توان از این روش‌ها استفاده کرد. توالی‌یابی عمیق ایزوله‌های پیایی نشان می‌دهد که امکان دارد در یک نفر بیش از یک نوع HSV-1 یا HSV-2 پیدا شود.

تعریف

ویروس‌های هرپس سیمپلکس (HSV-1 و HSV-2؛ هرپس ویروس هومینس) عفونت‌های مختلفی را ایجاد می‌کنند که سطوح جلدی مخاطی، سیستم عصبی محیطی (PNS)، سیستم اعصاب مرکزی (CNS) و گاهی اوقات ارگان‌های احشایی را درگیر می‌کنند. تشخیص سریع و درمان به‌موقع موجب کاهش عوارض و مرگومیر ناشی از عفونت‌های HSV می‌شود.

اتیولوژی

ژنوم HSV یک مولکول DNA دو رشته‌ای خطی ۱۵۲-kb می‌باشد (با وزن مولکولی حدوداً $10^6 \times 10^6$) که بیش از ۹۰ واحد نسخه‌برداری و ۸۴ پروتئین مشخص را رمزدهی می‌کند. ساختمانهای ژنومیک دو زیرگروه HSV مشابه یکدیگرند. در مجموع، تشابه توالی‌های ژنومیک بین HSV-1 و HSV-2 حدود ۵۰٪ می‌باشد، در حالی که همسانی بین پروتئوم^۱ آنها بیش از ۸۰٪ است. این همسانی توالی‌ها، در سرتاسر نقشه ژنی دیده می‌شود و بیشتر پلی‌پپتیدهای مختص یک گونه ویروسی از نظر آنتی‌ژنی با پلی‌پپتیدهای گونه دیگر ویروسی مرتبط هستند. البته بسیاری از نواحی ژنی مختص گونه، برای پروتئین‌های HSV-1 و HSV-2 در ژنوم نیز وجود دارند، که به نظر می‌رسد تعدادی از آنها در ارتباط با ایمنی میزبان اهمیت می‌یابند. از این گونه مناطق اختصاصی ژنوم، برای ایجاد ارزیابی‌های سرولوژیک که دو زیرگروه مختلف ویروس را افتراق می‌دهند، استفاده می‌شود. از بررسی DNA ویروس با روش اندونوکلازی قطعه‌بر^۲ یا تعیین توالی^۳ آن می‌توان برای افتراق دو زیرگروه و تمایز سویه‌های مختلف هر زیرگروه استفاده کرد. ویروس‌های نوترکیب (HSV-1/HSV-2) در طبیعت می‌چرخند. متغیر بودن توالی‌های نوکلئوتیدی در سویه‌های بالینی HSV-1 و HSV-2 به حدی است که نمونه‌های HSV را که از دو فرد مختلف گرفته شده باشند، می‌توان با روش آنزیم‌های قطعه‌بر یا تعیین توالی ژنوم از یکدیگر افتراق داد. علاوه بر این، برای تعیین مواردی که

ژنوم ویروس در داخل یک پوشش پروتئینی بیست وجهی منظم (کسپید) قرار دارد که از ۱۶۲ کپسومر تشکیل شده است (فصل ۱۹۰). پوشش خارجی ویروس یک لایه لیپیدی است از جوانه زدن کسپید حاوی DNA از خلال لایه داخلی غشای هسته سلول میزبان حاصل می‌شود. بین کپسید و دو لایه لیپیدی پوشش ویروس، لایهٔ تگومنت^۴ قرار دارد. همانندسازی ویروسی از دو مرحله هسته‌ای و سیتوپلاسمی تشکیل شده است. فعل و انفعالات گلیکوپروتئین‌های C و B ویروسی با چندین گیرنده سطحی سلولی مشابه هپازان سولفات در اتصال آغازین ویروس به غشای سلولی نقش دارد. متعاقباً گلیکوپروتئین D ویروسی به گیرنده‌های کمکی سلول که متعلق به خانواده گیرنده‌های عامل نکروز توموری^۵ پروتئینی، ابرخانواده ایمونوگلوبولین (خانواده نکتین) یا هر دو هستند، متصل می‌شود. حضور فراگیر این گیرنده‌ها سبب وجود طیف وسیعی از میزبان‌ها برای ویروس‌های هرپس می‌شوند. همانندسازی HSV به دقت تنظیم شده است. پس از اتصال پوشش ویروسی به غشای سلولی میزبان و ورود، نوکلئوکسپید وارد سیتوپلاسم شده و چندین پروتئین ویروسی از ویرونی آزاد می‌شوند. بعضی از آنها سبب توقف پروتئین‌سازی میزبان می‌شوند (از طریق افزایش تجزیه RNA سلولی)، درحالی‌که برخی دیگر نسخه‌برداری از ژن‌های اولیه همانندسازی HSV را فعال می‌کنند. محصولات فوری این ژن‌های اولیه، تحت عنوان ژن‌های آلفا، برای ساخت گروه بعدی پلی‌پپتید لازم هستند: پلی‌پپتیدهای بتا که بسیاری از آنها پروتئین‌های تنظیم‌کننده و آنزیم‌های ضروری برای همانندسازی DNA می‌باشند. اغلب داروهای ضدویروسی رایج با β پروتئین‌هایی نظیر DNA پلی‌مراز و تیمیدین کیناز (TK) ویروسی تداخل می‌نمایند. کلاس سوم ژن‌های HSV (γ) جهت

۱-Proteome: مجموعه پروتئین‌هایی که اطلاعات ساخت آنها در داخل یک ژنوم قرار دارد.

2- restriction endonuclease

3- sequencing

4- tegument

5- Tumor necrosis factor receptor family

کارایی در فعال شدن مجدد بعدی آنها را نشان می‌دهد. تعداد کپی HSV DNA در بین نورون‌ها بسیار متغیر است، و ارتباط مستقیمی بین تعداد کپی HSV DNA و مثبت بودن LAT وجود ندارد. جانشینی LAT‌های HSV-1 در جایگاه LAT‌های HSV-2^۱، سبب القای الگوی فعال‌سازی مجدد HSV-1 می‌شود، که مطرح کننده این موضوع است که این منطقه از ژنوم واضحاً حفظ‌کننده نهفتگی می‌باشد (به جای ایجاد کردن آن). به نظر می‌رسد miRNA ویروسی بیان فاکتور کلیدی نوروویرولانز پروتئین سلولی آلوده ۳۴/۵ (ICP34.5) را خاموش می‌نماید و با اتصال به پیکربندی antisense در ICP0 پروتئین RNA immediate-early پیامبر مانع بیان آن که برای فعال شدن مجدد HSV حیاتی است، می‌گردد. اگرچه مشخص گردیده است نسخه‌برداری از برخی ژن‌های ویروسی برای فعال‌سازی مجدد ویروس از فاز نهفته ضروری‌اند، اما مکانیسم‌های مولکولی نهفتگی HSV بطور کامل شناخته نشده است و راهبردهای تداوم یا توقف فاز نهفته عفونت در نورون‌ها در دست بررسی می‌باشد.

در حالیکه وضعیت اصلی ویروسی در نورون‌ها، فاز نهفتگی است، شیوع بالای فعال‌سازی مجدد عفونت دهانی و تناسلی برای HSV-1 و HSV-2 نشان می‌دهد این ویروس‌ها بندرت در مجموعه‌ی بافت گانگلیون‌های عصبی به شکل خاموش هستند. به نظر می‌رسد که ویروس در وضعیت دینامیک - «اغلب سرکوب شده» - ولی با سلول‌های منفرد مداوم که درجات مختلفی از فعالیت رونویسی ویروسی را نشان می‌دهند باشد، و فقط تعداد اندکی از این نورون‌های آلوده باعث فعال شدن مجدد واقعی می‌شوند. داده‌های بیش‌تر نشان می‌دهد که عفونت HSV گانگلیون‌های اتونوم نقش مهمی در عفونت‌های اولیه و فعال‌سازی مجدد دارد. در واقع به نظر می‌رسد مرگ حیوانات ناشی از عفونت HSV-2 مربوط به اختلال عملکرد اتونوم روده باشد. HSV-1 و HSV-2 به صورت ساب کلینیکال دفع می‌شوند. اکثر بیماران دچار عفونت HSV-1 و HSV-2، دچار حملات مکرر فعال‌سازی مجدد به صورت تحت بالینی به مدت ۲ تا ۶ ساعت می‌شوند و سیستم ایمنی بر پایه بافتی میزبان قادر است قبل از ایجاد علائم بالینی فعال‌سازی مجدد عفونت ویروسی، عفونت ویروسی را در بافت محدود کند.

بیان، اغلب احتیاج به همانندسازی DNA ویروسی دارند و پروتئین‌های ساختمانی و تگومنت ویروس را رمزگذاری می‌کنند. داروهای جدید ضد ویروسی مؤثر بر مونتاژ ویروس و رهاسازی آن در حال ساخت هستند.

پس از همانندسازی ژنوم ویروسی و سنتز پروتئین ساختمانی، نوکلئوکسپیدها در هسته سلول سرهم‌بندی می‌شوند. وقتی که نوکلئوکسپیدها از خلال قسمت داخلی غشای هسته به فضای پری‌نوکلئار جوانه زدند، پوشش ویروس هم تشکیل می‌شود. در برخی از سلول‌ها، با همانندسازی ویروس در داخل هسته، دو نوع اجسام انکلوژیونی ایجاد می‌شود که عبارت‌اند از: اجسام فولگن مثبت بازوفیل تیپ A که حاوی DNA ویروسی هستند و اجسام انکلوژیونی اتوزینوفیلی که عاری از اسید نوکلئیک یا پروتئین ویروسی بوده و به منزله‌ی «اسکار» عفونت ویروسی می‌باشند. در مرحله بعدی ویروئین‌های پوشش‌دار از طریق رتیکولوم اندوپلاسمیک و دستگاه گلژی به سطح سلول منتقل می‌شوند.

ژنوم‌های ویروسی به وسیله‌ی برخی نورون‌ها در مرحله نهفته نگهداری می‌شوند. در فاز نهفته^۱ تعداد محدودی از RNA کد شده توسط ویروس نسخه‌برداری می‌شوند و به همین دلیل در زمانی که نمی‌توان ویروس‌های عفونی را از بافت‌ها جدا نمود، DNA و RNA ویروس را می‌توان در بافت عصبی یافت. نگهداری و رشد سلول‌های عصبی به دست آمده از گانگلیون‌های عصبی دچار عفونت نهفته در کشت بافتی موجب ایجاد ویروئین‌های عفونت‌زا^۲ و متعاقباً سبب عفونت سلول‌های مستعد^۳ می‌شود. متعاقباً ممکن است فعالیت ژنوم ویروسی مجدداً آغاز شده (فعال‌سازی مجدد^۴) و به الگوهای طبیعی و تنظیم‌شده بیان ژن، همانندسازی و آزادسازی HSV منجر گردد. رهاسازی ویروئین‌ها از نورون به دنبال یک روند پیچیده انتقال جلورونده در طول آکسون‌های نورون‌ها رخ می‌دهد. در حیوانات آزمایشگاهی، اشعه ماورای بنفش، سرکوب ایمنی موضعی و سیستمیک و آسیب به پوست یا گانگلیون‌ها سبب فعال‌سازی مجدد ویروس‌ها می‌شوند.

منطقه غیر کد کننده ژنوم ویروسی در ابتدا احساس می‌شد که سه منطقه غیر کد کننده باشد و در حال حاضر احساس می‌شود که مجموعه‌ای متنوع‌تر از RNAها و میکرو RNAها (mi RNAs) غیر کد کننده باشد که در مجموع به رونویسی مرتبط با فاز نهفته^۵ (LATs) اشاره می‌کند که در هسته نورون‌های آلوده نهفته یافت می‌شود و جهش‌های حذفی منطقه LAT کاهش

1- latency
2- explantation
3- Co-cultivation
4- reactivation
5- Latency- associated transcripts

■ پاتوزنز

قرار گرفتن HSV در سطوح مخاطی یا پوست خراشیده سبب ورود ویروس و آغاز همانندسازی آن در سلول‌های درم و اپیدرم می‌شود. عفونت HSV غالباً به صورت تحت بالینی است. در هر دو وضعیت ابتلای بالینی و تحت بالینی اکتساب HSV با همانندسازی کافی ویروسی به منظور ایجاد عفونت در پایانه‌های عصبی حسی و/یا خودمختار مرتبط است. پس از ورود به سلول عصبی، ویروس - یا به احتمال بیشتر نوکلئوکسپید - قادر است از طریق آکسون به جسم سلولی عصب در گانگلیون‌ها برسد. ذرات ویروسی به پروتئین‌های سلولی که در طول میکروتوبول‌ها از نوک آکسون (انتهای نوریت) به اجسام سلولی نورونی حرکت می‌کنند، متصل می‌شوند. در انسان فاصله زمانی درگیری بافت‌های محیطی تا رسیدن ویروس به گانگلیون مشخص نیست. در خلال فاز اولیه عفونت، همانندسازی ویروس در گانگلیون‌ها و بافت‌های عصبی مجاور رخ می‌دهد. در مرحله بعد ویروس از طریق مهاجرت دور شونده از مرکز، بوسیله اعصاب محیطی به سایر سطوح مخاطی - جلدی انتشار می‌یابد. این گونه انتشار ویروس توجیه‌کننده سطوح وسیع درگیری، فراوانی ضایعات جدیدی که فاصله زیادی از گروه اولیه‌ی وزیکول‌ها (این ضایعات در بیماران مبتلا به عفونت اولیه HSV تناسلی یا دهانی - لیپال مشخصه بیماری است) دارند و جدا کردن ویروس از بافت‌های عصبی دور از نورون‌هایی که ناحیه ورود اولیه ویروس را عصب دهی می‌کنند، هستند. انتشار مجاورتی ویروس از محل ورود اولیه امکان‌پذیر است که در نتیجه باعث وسیع‌تر شدن درگیری مخاطی می‌گردد. مطالعات اخیر، ویرمی HSV - که مکانیسم دیگری برای انتشار عفونت در بدن می‌باشد - را در حدود ۳۰-۴۰٪ افراد مبتلا به عفونت اولیه HSV-2 اثبات کرده‌اند. عفونت نهفته‌ی ناشی از هر دو زیرگروه ویروسی در عقده‌های عصبی خودمختار و حسی نشان داده شده است. در عفونت HSV-1، گانگلیون‌های تری‌ژمینال شایع‌ترین مکان درگیر هستند، اگرچه گسترش عفونت به گانگلیون‌های گردنی بالایی و پایینی نیز ممکن است. در عفونت ژنتال، ریشه اعصاب گانگلیون‌های خاجی (S₂-S₅) شایع‌ترین محل درگیری هستند. گانگلیون‌های اتونوم، اعصاب لگنی و ریشه‌های اعصاب واژینال معمولاً درگیر می‌شوند.

بعد از بهبودی بیماری اولیه HSV، دیگر نمی‌توان عفونت را با کشت از گانگلیون‌ها مشخص کرد؛ اگرچه، عفونت نورونی (حضور DNA ویروسی) در سلول‌های گانگلیونی که محل

آناتومیک اولیه عفونت بودند، باقی می‌ماند. مکانیسم فعال‌سازی مجدد عفونت نهفته مشخص نیست، اگرچه شواهد روزافزونی از ژن‌ها یا miRNAهای ویروسی محدود در نورون‌های آلوده نهفته تشخیص داده می‌شوند. مدرکی وجود دارد که به نظر می‌رسد آنتی‌ژن ویروسی و سلول‌های T میزبان فعال شده در گانگلیون و محیط، و پاسخ‌های ایمنی در گانگلیون و همچنین بافت محیطی بر تواتر و شدت فعال شدن مجدد HSV تأثیر می‌گذارد. سلول‌های T مختص به HSV در گانگلیون ریشه اعصاب محیطی یافت شده‌اند. بسیاری از این سلول‌های CD8⁺ T مقیم در کنار نورون‌های دچار عفونت نهفته HSV-1 در گانگلیون تری‌ژمینال قرار گرفته و با آزادسازی اینترفرون (IFN) گاما و تجزیه پروتئین ICP4 immediate-early، توسط گرانزیم B^۱ از فعال‌سازی مجدد جلوگیری می‌کنند. علاوه بر این به نظر می‌رسد که بار ویروسی نهفته در گانگلیون‌ها به صورت مستقیم با تعداد نورون‌های آلوده و میزان فعال‌سازی مجدد مرتبط بوده اما با تعداد سلول‌های T حاضر، نسبت عکس دارد. هنوز معلوم نیست که فعال‌سازی مجدد موقتاً این سلول‌های ایمنی را سرکوب کرده و یا به صورت مستقل رونویسی ژن‌های لیتیک را افزایش می‌دهد و یا هر دو عمل را انجام می‌دهد. علاوه بر این مهار مخاطی نیز در میزبان مشاهده شده است. زمانی که ویروس به محل اتصال اپی‌درم به درم می‌رسد، سه نتیجه محتمل است: (۱) محدودسازی سریع عفونت توسط میزبان در نزدیکی محل فعال‌سازی مجدد؛ (۲) انتشار مقادیر اندک ویروس به اپیدرم همراه با زخم‌های میکروسکوپی و دفع تحت بالینی مقادیر اندک ویروس؛ و (۳) تکثیر گسترده ویروس در سلول‌های اپی‌تلیال و نکروز این سلول‌ها و عود علائم بالینی متعاقب آن (که از لحاظ بالینی با ایجاد تاول‌ها و زخم‌های پوستی مشخص می‌گردد). از نظر بافت‌شناسی، ضایعات هرپسی، شامل وزیکولی با دیواره‌ی نازک یا نوعی زخم در ناحیه قاعده‌ای سلول‌های چندهسته‌ای می‌باشد که دارای آنکلوژیون‌های داخل سلولی، نکروز و پاسخ حاد التهابی هستند. ساخته شدن مجدد اپی‌تلیوم زمانی که همانندسازی ویروسی محدود می‌شود صورت گرفته و تقریباً هیچ‌گاه اسکاری برجا نمی‌گذارد.

در آنالیز DNA حاصل از نمونه‌های پشت سرهم جدا شده HSV، یا جدا شده از چندین گانگلیون آلوده یک فرد مبتلا، الگوهای مشابه (و حتی همسان) از توالی DNA یا اندونوکلاز

تولید شده توسط لنفوسیت‌های T، همگی در دفاع میزبان در برابر عفونت HSV نقش دارند. در حیوانات انتقال غیرفعال لنفوسیت‌های ابتدایی موجب ایجاد محافظت در برابر مواجهه‌های بعدی با HSV می‌شود. حداکثر محافظت، مستلزم فعالیت انواع رده‌های سلول‌های T شامل سلول‌های T سیتوتوکسیک و سلول‌های T ایجادکننده حساسیت تأخیری می‌باشد. شاید سلول‌های T ایجادکننده حساسیت تأخیری، عمل محافظتی خود را از طریق آزادسازی لنفوکین‌ها (مانند اینترفرون‌ها) در اثر تحریک آنتی‌ژنی انجام می‌دهند که ممکن است اثر مستقیم ضد ویروس داشته و نیز ممکن است باعث فعال شدن و تقویت انواعی از سلول‌های اجراکننده (effector) اختصاصی و غیراختصاصی شوند. ویروین HSV حاوی ژن‌های گوناگونی است که مسؤول مهار پاسخهای میزبان هستند. از جمله ژن ICP47 است که می‌تواند به پروتئین‌های سلولی حامل - فعال‌کننده (TAP-1) متصل شود و توانایی این پروتئین را در متصل کردن پپتیدهای HSV به آنتی‌ژن لکوسیت انسانی کلاس I کاهش دهد و در نتیجه سبب کاهش شناسایی پروتئین‌های ویروسی توسط سلول‌های T سیتوتوکسیک میزبان گردد. این اثر را با اضافه کردن اینترفرون γ می‌توان تعدیل کرد، اما احتیاج به ۲۴ تا ۴۸ ساعت زمان می‌باشد؛ بنابراین ویروس زمان کافی برای همانندسازی و تهاجم به سایر سلول‌های میزبان را دارد. ورود HSV-1 و HSV-2 عفونت‌زا به بدن باعث مهار چندین مسیر پیام‌رسانی^۱ در هر دو سلول T CD4+ و CD8+ می‌شود که این کار باعث نقص عملکردی سلول‌های T در کشتن ویروس‌ها می‌شود و ترشح سیتوکین‌ها توسط آنها را متاثر می‌کند. واکسیناسیون درمانی با HSV همانندسازی - دفاعی فاقد gD (پروتئین خنثی‌کننده اصلی) باعث ایجاد فعالیت ADCC تقویت شده و متعاقب آن کاهش در فعال شدن مجدد در مدل خوکچه هندی HSV-2 می‌شود که مطرح‌کننده این موضوع است که پاسخ‌های ایمنی به ویروس مرتبط با سلول ممکن است نقش مهمی در برطرف شدن بیماری ایفا نمایند.

شواهدی بیانگر این است که پاسخ سلول‌های T CD8+ اختصاصی HSV برای پاک کردن ویروس از محل ضایعه حیاتی هستند. بیمارانی که سیستم ایمنی در آنها سرکوب شده و مبتلا به ضایعات مکرر و طولانی‌مدت HSV هستند، سلول‌های CD8+ T فعال کمتری علیه HSV دارند. نشان داده شده که سلول‌های

قطعه‌بُر در اغلب افراد به دست آمده است. با ابداع فناوری‌های ژنومی حساس‌تر، شواهدی از وجود چندین سویه از یک زیرگروه ویروس به طور فزاینده‌ای گزارش شده است. به عنوان مثال، در بیمارانی که سیستم ایمنی آنها شدیداً سرکوب شده است، کشف نورون‌های منفردی که به چندین سویه‌ی ویروسی مقاوم و حساس به دارو آلوده هستند، نشانگر این است که گانگلیون‌ها می‌توانند در طول عفونت مزمن دو مرتبه آلوده شوند. از آنجا که مواجهه با ویروس دفع شده از سطح مخاط در طول زندگی فرد نسبتاً شایع است، اطلاعات کنونی نشان می‌دهند که عفونت خارجی با سویه‌های مختلف یک زیرگروه مشابه، رخ می‌دهد. نقشی که تفاوت گونه‌ای در الگوی متغیر فعال شدن مجدد بیماری بازی می‌کند، ناشناخته است.

■ ایمنی

پاسخ میزبان اکتساب عفونت با HSV، شدت عفونت، مقاومت در برابر ایجاد نهفتگی، تداوم نهفتگی و تواتر عودهای HSV را تحت تأثیر قرار می‌دهد. هر دو نوع واکنش با واسطه آنتی‌بادی و سلول از نظر بالینی مهم هستند. بیماران مبتلا به ضعف ایمنی که دچار نقصان در ایمنی سلولی هستند، نسبت به افرادی که دچار نقصان در ایمنی هومورال هستند (نظیر آگاما گلوبولینمی)، به عفونت‌های شدیدتر و وسیع‌تر HSV مبتلا می‌شوند. درحالی‌که آنتی‌بادی‌ها موجب کاهش تیتروویروسی در بافت عصبی می‌شوند حذف لنفوسیت‌ها به صورت تجربی نشان می‌دهد که سلول‌های T نقش عمده‌ای در جلوگیری از بیماری منتشر و کشنده بازی می‌کنند. به نظر می‌رسد که برخی از تظاهرات بالینی بیماری HSV با پاسخ ایمنی میزبان در ارتباط هستند (به‌طور مثال کلورت استرومایی که در ارتباط با کراتیت راجعه هرپس می‌باشد). نشان داده شده که گلیکوپروتئین‌های سطحی ویروسی توسط آنتی‌بادی‌های مسؤول خنثی‌سازی و آنتی‌بادی‌های سیتولیز وابسته به ایمنی (سیتوتوکسیسته با واسطه سلولی وابسته به آنتی‌بادی [ADCC]) شناسایی می‌شوند. آنتی‌بادی مونوکلونال اختصاصی برای گلیکوپروتئین‌های ویروسی HSV شناخته شده در عفونت‌های تجربی، باعث محافظت در برابر بیماری عصبی بعدی یا نهفتگی گانگلیونی می‌گردند و مطالعات کنترل شده در انسان‌ها در مورد آنتی‌بادی‌های مونوکلونال بر روی فعال شدن مجدد بیماری در دسترس نمی‌باشند. جمعیت‌های سلولی مختلف از جمله نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها، گونه‌هایی از لنفوسیت T و لنفوکین‌های

$CD8^+ T$ مختص HSV در پوست ناحیه تناسلی در محل پیوستگاه درم و اپیدرم در نزدیکی پایانه‌های عصبی برای ماه‌ها بعد از برطرف شدن ضایعه باقی می‌مانند. این سلول‌های $CD8^+ T$ حتی در دوره‌های نبود علائم بالینی، پروتئین‌های سیتوتوکسیک و ضد ویروسی را تولید می‌کنند که پایش سیستم ایمنی را مطرح می‌کند. به نظر می‌رسد این سلول‌های $CD8^+ T$ خاطره‌ای و مقیم در بافت، اولین سلول‌های پاسخ‌دهنده هستند که قادرند از فعال‌سازی مجدد عفونت ویروسی در محل رهاسازی ویروس به درم جلوگیری بعمل آورند. این تعامل سریع روشن و خاموش بین ویروس و میزبان، تنوع شدت علائم بالینی در حملات مختلف در هر بیمار را توضیح می‌دهد. فاصله ۳۰ تا ۶۰ دقیقه در بروز پاسخ‌های میزبان می‌تواند باعث تفاوت ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ برابر در سطح ویروس شود و بر بروز بیماری بالینی یا تحت بالینی در هر حمله‌ی بیماری اثر گذارد.

ارتباط قوی بین وسعت پاسخ لنفوسیت $CD8^+ T$ و پاکسازی ویروس در ضایعات تناسلی وجود دارد. محل، کفایت و دوام لنفوسیت‌های $CD8^+ T$ (و سایر تأثیرگذاران عملکردهای مؤثر ایمنی مثل پاسخ‌های سلول $CD4^+ T$ یا کشته طبیعی) ممکن است در بروز بیماری و احتمال انتقال در طول زمان مهم باشند.

■ اپیدمیولوژی

مطالعات سرواپیدمیولوژیک نشان داده‌اند که عفونت‌های HSV در تمام جهان یافت می‌شوند. در طی ۱۵ سال گذشته نشان داده شده شیوع عفونت HSV-2 در کشورهای در حال توسعه از کشورهای توسعه یافته بالاتر است. در آفریقای زیر صحرای بزرگ، شیوع سرمی HSV-2 در میان زنان باردار ممکن است به ۶۰٪ برسد و میزان ابتلای سالیانه دختران نوجوان ممکن است از ۲۰٪ بالاتر باشد. میزان بروز جهانی این عفونت، تقریباً ۲۳/۶ میلیون در سال، با بیش از ۴۹۰ میلیون فرد آلوده در سراسر جهان برآورد شده است. میزان ابتلا به عفونت HSV-2 از طریق تماس جنسی و شیوع سرولوژیک عفونت نیز مانند کشورهای توسعه یافته، در زنان نسبت به مردان بیشتر است. در اکثر این موارد، عفونت HSV-1 قبل از HSV-2 روی داده است؛ میزان عفونت تناسلی HSV-1 در کشورهای با درآمد متوسط و کم، اکنون پایین می‌باشد.

آلودگی با HSV-1 شایعتر است و معمولاً در سنین پایین‌تری نسبت به عفونت با HSV-2 رخ می‌دهد. ۷۰ تا ۹۰٪ بزرگسالان در دهه پنجم عمر خود بر ضد HSV-1 آنتی‌بادی دارند. در

جمعیت‌هایی که از نظر اجتماعی - اقتصادی در سطح پایین‌تری قرار دارند، اغلب افراد قبل از دهه سوم عمر خود مبتلا به عفونت HSV-1 می‌شوند. به طور معمول آنتی‌بادی ضد HSV-2 تا قبل از بلوغ قابل شناسایی نمی‌باشد. میزان شیوع آنتی‌بادی بستگی به فعالیت‌های جنسی قبلی دارد و در بین گروه‌های جمعیتی مختلف، بسیار متفاوت است. شواهدی وجود دارد مبنی بر اینکه در ۱۰ سال اخیر، در ایالات متحده میزان شیوع HSV-2 اندکی کاهش پیدا کرده است. بررسی‌های سرم‌شناختی نشان می‌دهند که ۲۰-۱۵٪ از افراد آمریکایی دارای آنتی‌بادی علیه HSV-2 هستند. در اغلب کلینیک‌های معمول مامایی و تنظیم خانواده، ۱۵ تا ۳۰ خانم‌های مراجعه کننده دارای آنتی‌بادی ضد HSV-2 هستند، در حالی که فقط ۱۰٪ آنها شرح حالی از ضایعات تناسلی می‌دهند. نزدیک به ۵۰٪ از بالغین غیرهمجنس‌بازی که به کلینیک بیماری‌های آمیزشی مراجعه می‌کنند، آنتی‌بادی علیه HSV-2 دارند. مطالعات سرولوژیک متنوعی نشان داده‌اند که شیوع سرمی HSV-2 در قسمت‌هایی از آمریکای مرکزی، آمریکای جنوبی و آفریقا بیشتر است. میزان شیوع سرمی HSV-2 در آفریقا، در زنان حامله و دیگر افراد فعال از نظر جنسی بین ۷۰-۴۰٪ متفاوت است. میزان متوسط شیوع آنتی‌بادی در خانم‌ها ۱۰ - ۵٪ از آقایان بیشتر می‌باشد.

مطالعات متعدد همچنان نشان می‌دهند میزان بروز و - بطور مهم‌تر - میزان شیوع عفونت HSV-2، ابتدا به عفونت HIV-1 را افزایش می‌دهد. به طور خاص عفونت ناشی از HSV-2 بر پایه جمعیت باعث افزایش اکتساب عفونت HIV-1 به میزان ۲-۴ برابر می‌شود. این ارتباط در مردان و زنان غیر همجنس‌باز در کشورهای در حال توسعه و توسعه یافته مشاهده شده است. از لحاظ اپیدمیولوژیک، نواحی دارای شیوع بالای عفونت HSV-2 و برخی جمعیت‌های خاص در این مناطق، دارای بروز بالاتر بر پایه جمعیت عفونت HIV-1 هستند.

یک مشاهده مهم این است که HSV-2 انتشار HIV در میان جمعیت‌های کم‌خطر را تسهیل می‌کند؛ HSV-2 شایع به نظر می‌رسد خطر عفونت HIV را ۹-۷ برابر به ازای هر رابطه جنسی افزایش دهد. مدل‌های ریاضی نشان می‌دهند که تقریباً ۵۰-۳۳٪ عفونت‌های HIV-1 هم در مردانی که با همجنس خود ارتباط جنسی دارند (MSM) و هم در زنانی که با جنس مخالف ارتباط دارند در آفریقای زیر صحرای بزرگ، ممکن است منتسب به HSV-2 باشند. علاوه بر این HSV-2 در افرادی که همزمان مبتلا به عفونت HIV-1 نیز هستند در مقایسه با افرادی که دو

مخاطبی بیماران با نقص ایمنی باز هم بالاتر است (۸۰-۲۰٪ روزها). این میزان بالای فعال شدن مجدد مخاطی پوستی مطرح می‌کند که در معرض HSV قرار گرفتن از طریق جنسی یا سایر تماس‌های نزدیک (بوسیدن، استفاده از لیوان مشترک یا ظروف نقره‌ای) شایع است و به توجیه انتشار ادامه‌دار و شیوع سرمی بالای عفونت HSV در سرتاسر دنیا کمک می‌کند. میزان فعالیت مجدد ویروس در میان افراد بسیار متفاوت است. در افراد مبتلا به HIV، تعداد کم سلول‌های CD4+ T و بار ویروسی زیاد HIV-1 با افزایش میزان فعالیت مجدد HSV همراه است. درمان هر روزه داروهای آنتی‌ویروسی برای HSV-2، قادر است میزان دفع ویروسی را کاهش دهد ولی باعث جذب ریزش ویروسی نمی‌شود (که توسط PCR یا کشت قابل اندازه‌گیری است).

■ طیف بالینی

HSV تقریباً از تمام بافت‌های احشایی و مخاطی - جلدی جدا گردیده است. تظاهرات بالینی و سیر عفونت با HSV بستگی به محل آناتومیک عفونت، سن و وضعیت ایمنی میزبان و نوع آنتی‌ژن ویروس دارد. عفونت‌های اولیه HSV (یعنی اولین عفونت‌هایی که توسط HSV-1 و HSV-2 در میزبانی که در فاز حاد سرمی دچار نقصان آنتی‌بادی‌های HSV هستند) معمولاً همراه با علائم و نشانه‌های سیستمیک می‌باشند. در این موارد عفونت اولیه در مقایسه با دوره‌های عود، هم درگیری مخاطی و هم درگیری خارج مخاطی دیده می‌شود و دوره علائم بیماری طولانی‌تر بوده و به مدت طولانی‌تری ویروس را می‌توان از ضایعات جدا نمود. دورهٔ کمون از ۱ تا ۲۶ روز متفاوت است (به‌طور متوسط ۶ الی ۸ روز). هر دو گروه ویروسی HSV-1 و HSV-2 ممکن است باعث ایجاد عفونت‌های تناسلی و دهانی - صورتی شوند و لذا از نظر بالینی از یکدیگر غیرقابل افتراق هستند. در هر حال، فرکانس فعالیت مجدد عفونت تحت تأثیر محل آناتومیک و نوع ویروس قرار می‌گیرد. احتمال فعالیت مجدد عفونت تناسلی با عفونت دهانی - لیبی با HSV-2 دو برابر است و موارد عود آن ۸ تا ۱۰ برابر عفونت تناسلی با HSV-1 می‌باشد. برعکس عفونت دهانی - لیبی با HSV-1 در مقایسه با عفونت دهانی - لیبی با HSV-2 با عود بیشتری همراه است. میزان دفع بدون علامت ویروس نیز از الگوی فوق تبعیت می‌کند.

عفونت را ندارند، بیش‌تر دچار فعال شدن مجدد می‌شود و انتقال می‌یابد. بنابراین، در بیشتر مناطقی که HIV-1 شیوع بالایی دارد، HSV-2 نیز از شیوع بیشتری برخوردار است. انتشار ویروس‌های HIV-1 از ضایعات هرپسی در ضایعات تناسلی، گسترش HIV طی تماس جنسی را تسهیل می‌کند. فعال‌سازی مجدد HSV-2 همراه با پاسخ التهابی دائم موضعی دربرگیرنده‌ی میزان بالای سلول‌های CD4+ T غنی از CCR5 و سلول‌های دندریتیک التهابی در زیر مخاط پوست ناحیه تناسلی است. این سلول‌ها می‌توانند عفونت و تکثیر ویروس HIV را حمایت کرده و بنابراین، احتمالاً علت ریسک افزایش‌یافته‌ی کسب HIV در بیماران مبتلا به هرپس تناسلی هستند. متأسفانه، درمان ضد ویروسی این التهاب تحت بالینی پس از فعالیت مجدد را کاهش نمی‌دهد، احتمالاً به علت عدم توانایی داروهای ضد ویروسی کنونی برای پیش‌گیری از رهاسازی مقادیر کوچک آنتی‌ژن HSV به موکوس ناحیه تناسلی.

مطالعات مختلف نشانگر این است که بسیاری از موارد عفونت HSV-2 ژنیتال "بدون علامت"، در واقع، فقط به سادگی تشخیص داده نشده‌اند یا مربوط به قسمت‌هایی از مسیر تناسلی هستند که به راحتی دیده نمی‌شوند. افراد سرم مثبت بی‌علامت تقریباً به اندازه افراد مبتلا به بیماری علامت‌دار، ویروس را در سطوح مخاطی خود دفع می‌کنند. وجود مخزن عظیمی از حاملان HSV-2 که هنوز شناخته نشده‌اند و فعالیت مجدد و بدون علامت مکرر ویروسی در دستگاه تناسلی موجب ادامه انتشار هرپس تناسلی در سرتاسر جهان شده است.

عفونت‌های HSV در تمام طول سال رخ می‌دهند. تماس با افراد مبتلا به ضایعات زخمی فعال یا افراد بدون علامت بالینی که ویروس HSV را از سطوح جلدی مخاطی‌شان دفع می‌کنند باعث انتقال عفونت می‌شود. فعال شدن مجدد HSV بر روی پوست تناسلی و سطوح مخاطی شایع است. در واقع مطالعات اخیر نشان می‌دهد که اکثر حمله‌های HSV-1 و HSV-2 کمتر از ۶-۲ ساعت طول می‌کشند؛ بنابراین، همانندسازی ویروس و پاکسازی آن توسط میزبان به سرعت انجام می‌شوند. حتی با یک بار نمونه‌گیری روزانه، HSV DNA می‌تواند در ۳۰-۲۰ درصد روزها توسط واکنش زنجیره پلیمرز (PCR) شناسایی می‌شود. نتایج بررسی‌های مشابه در مورد HSV-1 در ترشحات دهان نیز همانند وضعیت فوق است. میزان دفع ویروس در سالهای اولیه پس از کسب عفونت بالاترین است و ممکن است به حد ۳۰ تا ۵۰٪ روزها در این مرحله برسد. دفع ویروس HSV از سطوح

عفونت‌های دهانی - صورتی ژنژیوواستوماتیت^۱ و فارنژیت شایع‌ترین تظاهرات بالینی اولین حمله عفونت HSV-1 می‌باشند، درحالی‌که هرپس اطراف لبی راجعه شایع‌ترین تظاهر بالینی فعالیت مجدد عفونت HSV-1 می‌باشد. فارنژیت و ژنژیوواستوماتیت HSV معمولاً ناشی از عفونت اولیه‌اند و بیش از همه در بچه‌ها و نوجوانان مشاهده می‌شوند. علائم و نشانه‌های بالینی عبارت‌اند از: تب، بی‌حالی، درد عضلانی، ناتوانی در غذاخوردن، تحریک‌پذیری و آدنوپاتی گردنی که ممکن است ۳ تا ۱۴ روز طول بکشند. ضایعات ممکن است کام سخت و نرم، لته، زبان، لب و نواحی مختلف صورت را مبتلا سازند. عفونت حلق با HSV-1 یا HSV-2 معمولاً سبب ایجاد ضایعات اگزوداتیو یا زخمی شونده در قسمت خلفی حلق و/یا در محل ستون‌های لوزهای می‌شود. در یک‌سوم موارد، ممکن است در مراحل بعد ضایعات همراه در ناحیه زبان، مخاط دهانی یا لته ظاهر گردند. تب طولانی به مدت ۲ تا ۷ روز و آدنوپاتی گردنی شایع است. ممکن است افتراق بالینی فارنژیت HSV از فارنژیت باکتریال، عفونت با مایکوپلاسما پنومونه و زخم‌های حلقی که علت عفونی ندارند (به‌طور مثال سندرم استیون جانسون) مشکل باشد. هیچ یافته معتبری که بیانگر وجود ارتباط بین فعالیت مجدد عفونت دهانی - لبی HSV با فارنژیت راجعه علامت‌دار باشد، وجود ندارد.

فعالیت مجدد HSV در گانگلیون تری‌ژمینال ممکن است با ترشح بدون علامت ویروس داخل بزاق، ایجاد زخم‌های مخاطی داخل دهانی یا زخم‌های هرپسی روی لبه ورمیلیون لب یا قسمت خارجی پوست صورت همراه باشد. حدود ۵۰ تا ۷۰٪ بیماران سرم مثبت که روی ریشه عصب تری‌ژمینال آنها عمل دکمپرسیون صورت می‌گیرد و ۱۰ تا ۱۵٪ بیمارانی که دندان خود را می‌کشند، به‌طور متوسط پس از ۳ روز دچار عفونت دهانی - لبی HSV می‌شوند. افتراق بالینی زخم‌های مخاطی داخل دهانی ناشی از HSV از زخم‌های آفتی، تروماتیک یا ناشی از دارو، مشکل می‌باشد.

در بیمارانی که سیستم ایمنی آنها سرکوب شده، عفونت HSV ممکن است به سمت لایه‌های مخاطی و لایه‌های جلدی عمقی گسترش یابد. شکستگی، نکروز، خونریزی، درد شدید و ناتوانی در خوردن یا آشامیدن ممکن است بوجود آید. ضایعات موکوزیت ناشی از HSV از نظر بالینی با ضایعات مخاطی ناشی از درمان با داروهای سیتوتوکسیک، تروما یا عفونت‌های قارچی یا باکتریایی مشابه است. عفونت‌های دائمی زخمی ناشی از HSV از

جمله شایع‌ترین عفونت‌های موجود در بیماران مبتلا به ایدز می‌باشند. اغلب عفونت‌های HSV و کاندیدا همزمان رخ می‌دهند. درمان سیستمیک با داروهای ضدویروس سبب تسریع در ترمیم و برطرف شدن درد عفونت‌های مخاطی HSV در بیماران دچار ضعف سیستم ایمنی می‌شود. فرکانس فعال شدن مجدد HSV در طول فازهای اولیه پیوند یا انجام شیمی‌درمانی بالاست (۵۰-۹۰ درصد) و از داروهای ضدویروسی سیستمیک پروفیلاکتیک نظیر آسیکلوویر و پن‌سیکلوویر ویریدی یا انواع خوراکی این داروها برای کاهش میزان فعال شدن مجدد استفاده می‌شود. در بیماران مبتلا به اگزمای آتوپیک ممکن است عفونت شدید دهانی - صورتی HSV (اگزما هرپتیکوم) رخ بدهد که ممکن است سریعاً نواحی گسترده‌ای از پوست را درگیر کرده و در برخی موارد به احشای داخلی نیز انتشار یابد. با تجویز آسیکلوویر ویریدی، به سرعت اگزما هرپتیکوم وسیع بهبود می‌یابد. اریتم مولتی‌فرم نیز ممکن است همراه عفونت HSV دیده شود (شکل ۹-۵۶ و ۲۴-۸۱)؛ شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد عفونت HSV عامل مستعدکننده اریتم مولتی‌فرم جلدی در نزدیک به ۷۵٪ موارد است. آنتی‌ژن HSV هم در کمپلکس‌های ایمنی در گردش خون و هم در بیوپسی ضایعات پوستی این بیماران مشاهده شده است. بیماران مبتلا به اریتم مولتی‌فرم شدید ناشی از HSV، کاندید دریافت درمان طولانی‌مدت سرکوب‌کننده با داروهای ضدویروسی خوراکی می‌باشند.

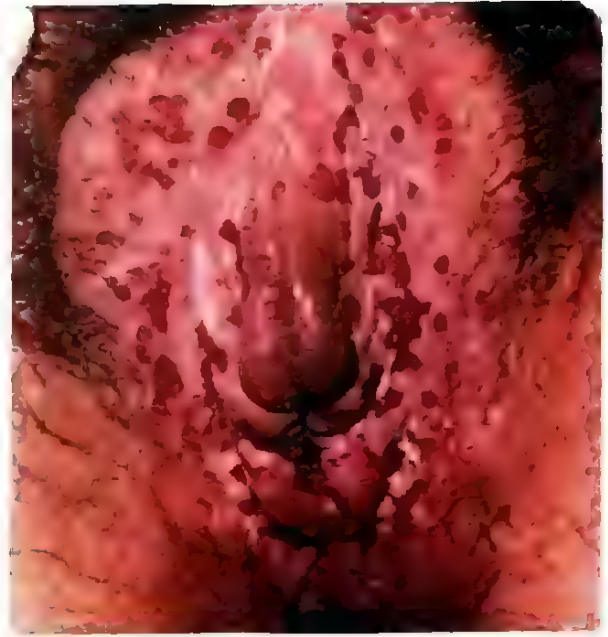
HSV-1 و ویروس آبله‌مرغان - زونا (VZV) به‌عنوان اتیولوژی فلج بل^۲ (فلج شل قسمت مندیولار عصب صورتی) مطرح شده‌اند. بعضی از کارآزمایی‌ها، اما نه همه‌ی آنها، بهبود سریع‌تر فلج صورتی را در صورت شروع سریع درمان با داروهای ضد ویروسی، با یا بدون تجویز گلوکوکورتیکوئیدها، نشان داده‌اند. با این حال، کارآزمایی‌های دیگر تأثیر کمی را نشان داده‌اند. درمان با داروهای ضد ویروس و گلوکوکورتیکوئید به صورت ترکیبی از این دو برای درمان فلج بل متوسط تا شدید فایده دارد. برخی صاحب‌نظران اظهار می‌دارند که برای بیماری خفیف، گلوکوکورتیکوئیدها به تنهایی ارجح هستند.

عفونت‌های تناسلی اولین دوره حمله هرپس تناسلی اولیه با تب، سردرد، بی‌حالی و درد عضلانی مشخص می‌شود. درد، خارش، سوزش ادرار، ترشح از واژن و پیشابراه و لنفادنوپاتی

می‌باشد. HSV را از پیشابراه و ادرار مردان و زنانی جفا نموده‌اند که ضایعه‌ای در دستگاه تناسلی خارجی‌شان وجود نداشته است. ترشح موکوئید شفاف و سوزش ادرار از علائم مشخصه اورتریت (التهاب پیشابراه) علامت‌دار HSV می‌باشند. HSV را از پیشابراه ۵٪ از زنانی که مبتلا به سندرم سوزش و تکرار ادرار بوده‌اند، جدا کرده‌اند. برخی اوقات بیماری HSV دستگاه تناسلی در زنان به صورت اندومتری و سالپنژیت و در مردان به صورت پروستاتیت خود را نشان می‌دهد. تقریباً ۱۵٪ از موارد بیماری HSV-2 با سندروم‌های بالینی بدون ضایعه پوستی نظیر منتزیت آسپتیک، سرویسیت یا اورتریت همراه می‌باشند. برای بحث بیشتر در مورد تشخیص‌های افتراقی هرپس تناسلی به فصل ۱۳۶ رجوع شود.

HSV-1 و HSV-2 هر دو می‌توانند سبب عفونت‌های بدون علامت یا علامت‌دار رکتوم و اطراف مقعد شوند. پروکتیت ناشی از HSV معمولاً با تماس جنسی از راه مقعد ارتباط دارد. باین وجود، دفع بدون علامت HSV از نواحی دور مقعد مردان و زنانی که هیچگونه تماس جنسی مقعد نداشته‌اند، نیز دیده شده است. این فرآیند در اثر نهفتگی ویروس در درماتوم ساکرا ل ناشی از عفونت قبلی مجرای تناسلی و سپس فعالیت مجدد آن در سلول‌های اپی‌تلیال ناحیه دور مقعد ناشی می‌شود. چنین فعالیت‌های مجددی غالباً بدون علامت می‌باشند. علائم پروکتیت HSV عبارت‌اند از: درد ناحیه انورکتال، ترشح انورکتال، زورپیچ^۱ و یبوست. سیگموئیدوسکوپی، ضایعات زخمی‌شونده را در ۱۰ سانتی‌متری دیستال مخاط رکتوم نشان می‌دهد. در بیوپسی رکتوم زخم‌های مخاطی، نکروز، ارتشاح سلول‌های چند هسته‌ای و لنفوسیت‌ها در لامینا پروپریا و (در برخی موارد) سلول‌های چند هسته‌ای دارای انکلوژیون داخل هسته‌ای را می‌توان مشاهده نمود. ضایعات هرپسی اطراف مقعد را در بیماران با سیستم ایمنی سرکوب شده که داروهای سیتوتوکسیک دریافت می‌کنند نیز می‌توان مشاهده کرد. ضایعات هرپسی وسیع دور مقعد و/یا پروکتیت هرپسی در بین بیماران مبتلا به عفونت HIV شایع‌اند.

عقربک هرپسی^۲ - عقربک هرپسی - عفونت HSV در انگشت - می‌تواند به صورت عارضه هرپس تناسلی یا دهانی اولیه و از طریق قرار گرفتن ویروس روی یک خراش در سطح



شکل ۱-۱۹۲ هرپس تناسلی: عفونت وولوار اولیه. زخم‌های متعدد، بسیار دردناک، Punched-out، پیوسته و سطحی در فرج ادماتو و پرینتوم. در اغلب موارد ادرار کردن بسیار دردناک است. معمولاً لنفادنوپاتی اینگوینال نیز وجود دارد.

دردناک ناحیه اینگوینال از بارزترین علائم موضعی بیماری می‌باشند. مشخصه بیماری ضایعات وسیعی است که به طور دوطرفه دستگاه تناسلی خارجی را درگیر کرده‌اند (شکل ۱-۱۹۲). ضایعات ممکن است در مراحل مختلف یعنی به صورت وزیکول، پوستول یا زخم‌های اریتماتوی دردناک باشند. سرویکس و پیشابراه در بیش از ۸۰٪ زنان در اولین اپیزود عفونت درگیر می‌شوند. اولین حمله هرپس تناسلی در بیمارانی که قبلاً دچار آلودگی به HSV-1 شده‌اند، با علائم سیستمیک در بیماران کمتری همراه است: عفونت قبلی با HSV-1 نسبت به هرپس ژنیتال اولیه واقعی با بهبودی سریعتری همراه است. HSV DNA در سرم در حدود ۳۰٪ موارد هرپس ژنیتال اولیه واقعی تشخیص داده و یافت شده است. سیر بالینی اولین حمله حاد هرپس تناسلی در مبتلایان به HSV-1 و HSV-2 مشابه است. با این وجود میزان عود بیماری ناحیه تناسلی برحسب زیرگروه ویروسی متفاوت است: میزان عود ۱۲ ماهه در بین بیماران مبتلا به اولین دوره عفونت HSV-2 و HSV-1 به ترتیب حدود ۹۰ و ۵۵٪ است (میانهای دفعات عود به ترتیب ۴ و کمتر از ۱ است). میزان عود عفونت HSV-2 تناسلی بین افراد مختلف بسیار متفاوت است و در طول زمان در یک فرد معین نیز متغیر

ایدرم اتفاق افتد. راه دیگر ابتلا داخل شدن مستقیم ویروس به دست از طریق تماس شغلی یا سایر انواع تماس‌ها می‌باشد. علائم و نشانه‌های بالینی عبارت‌اند از: شروع ناگهانی ادم، قرمزی و حساسیت موضعی در انگشت مبتلا. بر روی نوک انگشت ضایعات و زیکولر یا پوست‌لری دیده می‌شود که از عفونت باکتریایی چرکی غیرقابل افتراق هستند. تب، لنفادنیت و لنفادنوپاتی ای‌تی‌روکلئار و زیربغلی نیز شایع‌اند. عفونت ممکن است عود نماید. تشخیص فوری (به منظور اجتناب از اعمال جراحی بیهوده و به‌طور بالقوه بدتر کننده و/یا پیشگیری از سرایت بیماری) ضروری است. دارودرمانی ضدویروسی معمولاً پیشنهاد می‌شود (به مطالب زیر توجه کنید).

هرپس گلا دیاتورها^۱ HSV قادر است تقریباً تمامی نواحی پوست را مبتلا سازد. عفونت جلدی - مخاطی HSV در ناحیه قفسه سینه، گوشه‌ها، صورت و دست‌های کشتی‌گیران دیده شده است. انتقال این عفونت از طریق آسیب‌هایی که در ضمن کشتی گرفتن بر پوست وارد می‌شود، تسهیل می‌شود. چندین همه‌گیری این عفونت که اخیراً اتفاق افتاده نشان‌دهنده اهمیت تشخیص سریع و درمان به‌موقع است که برای مهار گسترش این عفونت ضروری است.

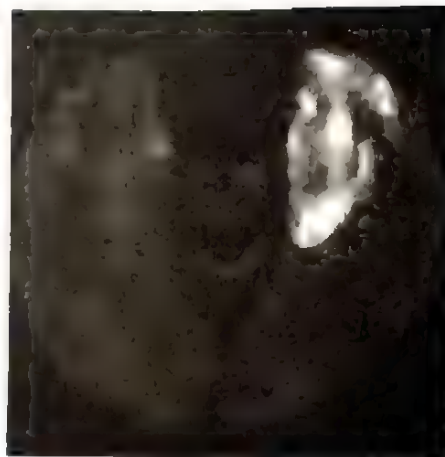
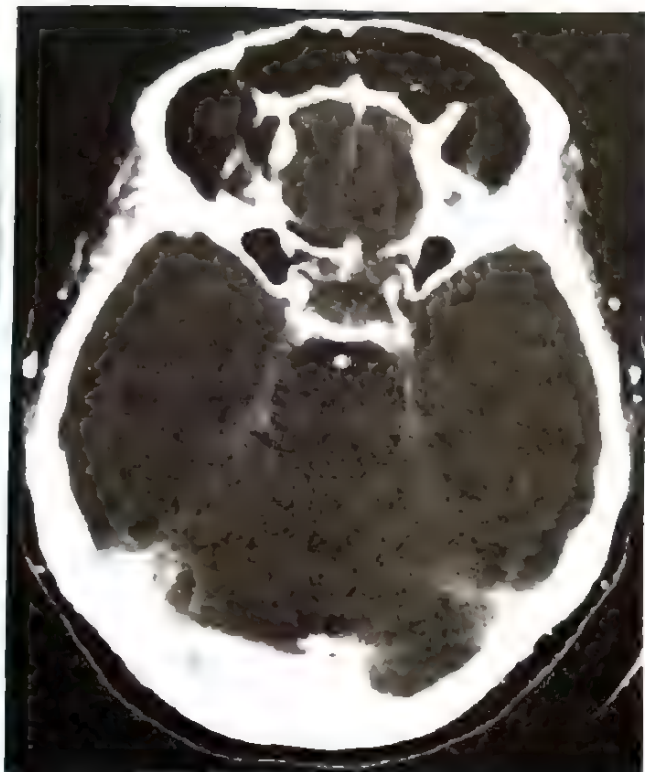
عفونت‌های چشم عفونت HSV چشم شایع‌ترین علت کوری قرنیه‌ای در ایالات متحده محسوب می‌شود. تظاهرات کراتیت هرپسی عبارت‌اند از: شروع درد حاد، تاری دید، کموریس، کوئرکتیویت و ضایعات دندریتی مشخص روی قرنیه. استفاده از گلوکوکورتیکوئیدهای موضعی ممکن است باعث تشدید علائم و درگیری ساختمان‌های عمقی چشم گردد. دبریدمان، درمان موضعی ضدویروسی و/یا درمان با اینترفرون باعث تسریع در ترمیم می‌شود. در هر حال، عود شایع است و صدمات ایمونوباتولوژیک ممکن است در ساختمان‌های عمقی‌تر چشم باقی بماند. به نظر می‌رسد کراتیت استرومایی ناشی از HSV با تخریب عمقی بافت قرنیه با واسطه T-cell در ارتباط باشد. یک اپی‌توپ HSV-1 که توسط آنتی‌ژن‌های قرنیه‌ای که هدف سلول‌های T هستند، خودبخود فعال می‌شود و به‌عنوان یک عامل این عفونت در نظر گرفته می‌شود. کورپورتینیت^۲ که معمولاً تظاهری از عفونت HSV منتشر محسوب می‌شود، ممکن است در نوزادان یا بیماران مبتلا به عفونت HIV رخ دهد. HSV و ویروس واریسل‌زوستر (VZV) می‌توانند رتینیت

نکروزان حاد را که تظاهر ناشایع ولی شدید بیماری است، ایجاد کنند. در حالی که عفونت VZV شایع‌ترین علت نکروپسی حاد رتین می‌باشد، هم HSV-1 و هم HSV-2 نیز ممکن است با این سندرم مرتبط باشند. مشاوره اورژانسی چشم‌پزشکی توصیه می‌شود؛ هر دو درمان ضد ویروسی سیستمیک و اینتراویتی‌کال توصیه شده است.

عفونت‌های سیستم اعصاب مرکزی و

محیطی علت ۲۰-۱۰٪ تمام موارد انسفالیت ویروسی تک‌گیر در ایالات متحده HSV می‌باشد. میزان بروز تخمینی آن، حدود ۲/۳ مورد در هر یک میلیون نفر در سال است. موارد بیماری در تمام طول سال دیده می‌شوند و نمودار توزیع سنی آن دو مرحله‌ای است که یک قله‌ی آن بین ۵ تا ۳۰ سالگی بوده و قله‌ی دوم در بالای ۵۰ سالگی می‌باشد. HSV-1 عامل بیش از ۹۵٪ از موارد می‌باشد.

پاتوژنز انسفالیت HSV متغیر است. در بچه‌ها و بالغین جوان عفونت اولیه HSV ممکن است موجب انسفالیت گردد؛ احتمالاً ویروس کسب شده از محیط خارج از طریق انتشار نوروتروپیک از محیط از طریق پیاز بویایی به داخل سیستم اعصاب مرکزی (CNS) راه می‌یابد. در هر حال، اغلب بالغین مبتلا به انسفالیت HSV، قبل از آغاز علائم CNS، شواهد بالینی یا سرولوژیک مبنی بر عفونت مخاطی جلدی با HSV-1 را نداشته‌اند. در تقریباً ۲۵٪ بیمارانی که تحت آزمایش قرار گرفته‌اند، سویه HSV-1 اوروفارنکس و بافت مغزی در یک فرد معین با یکدیگر فرق داشته‌اند؛ بنابراین در برخی موارد، عفونت مجدد با سویه دیگری از HSV-1 که خود را به CNS می‌رساند، رخ می‌دهد. دو تئوری برای توضیح ادامه همانندسازی فعال HSV در مناطقی از CNS در بیمارانی که سویه‌های جدا شده از گانگلیون و CNS شبیه به هم هستند، مطرح است. فعالیت مجدد عفونت HSV-1 نهفته در ریشه‌های عصبی تری‌ژمینال یا خودمختار ممکن است همراه با انتشار ویروس به CNS از طریق اعصابی که حفره مغزی میانی را عصب‌دهی می‌کنند، باشد. DNA ویروس هرپس سیمپلکس را از طریق هیبریدیژاسیون DNA در بافت مغزی بدست آمده از جسد و حتی در بالغین سالم شناسایی کرده‌اند. بنابراین فعالیت مجدد عفونت طولانی‌مدت و نهفته CNS ممکن است مکانیسم دیگری برای ایجاد انسفالیت



شکل ۲-۱۹۲ CT و MRI
مغزی در یک بیمار مبتلا به
انسفالیت ویروس هرپس
سیمپلکس در لوب تمپورال چپ.

گذشته‌نگر مفید است ولی به‌طور معمول برای اثبات تشخیص کلینیکی بیماری در مراحل اولیه آن کمک‌کننده نیست. در موارد معدودی، کشف آنتی ژن HSV، HSV DNA یا همانندسازی HSV در بافت مغزی بدست آمده توسط بیوپسی بسیار حساس بوده است؛ آزمایش چنین بافتی بهترین فرصت را برای تشخیص دیگر موارد بالقوه درمان‌پذیر عامل انسفالیت فراهم می‌آورد. درمان با داروی ضدویروسی آسیکلوویر میزان مرگ ناشی از انسفالیت HSV را کاهش می‌دهد. اغلب صاحب‌نظران معتقدند که برای بیمار مشکوک به انسفالیت HSV تا زمان اثبات تشخیص یا حصول تشخیصی دیگر باید درمان با آسیکلوویر وریدی را آغاز نمود. همه بیماران تأیید شده باید با آسیکلوویر وریدی 30 mg/kg/d در سه دوز منقسم برای ۲۱-۱۴ روز درمان شوند. بعد از کامل شدن درمان در صورت عود مجدد علائم بالینی انسفالیت، نیاز به درمان طولانی‌تر گزارش شده است. به این دلیل بعضی صاحب‌نظران از ابتدا ۲۱ روز درمان را ترجیح می‌دهند و بسیاری، درمان بیماری را تا زمان حذف HSV DNA از CSF ادامه می‌دهند. حتی با وجود درمان، سیکل نورولوژیک، به خصوص در افراد بالای ۵۰ سال، شایع است.

HSV DNA را از مایع مغزی نخاعی ۳ تا ۱۵٪ از بیمارانی که با تشخیص مننژیت آسپتیک در بیمارستان بستری شده‌اند، جدا کرده‌اند. مننژیت HSV که معمولاً همراه با عفونت اولیه ژنیتال HSV دیده می‌شود، یک بیماری حاد و خود محدود شونده است که با سردرد، تب و فتوفوبی مختصر تظاهر می‌یابد

HSV باشد. مطالعات اخیر، چندشکلی‌های ژنتیکی را در میان خانواده‌های با میزان بالای ابتلا به انسفالیت HSV شناسایی کرده است. به نظر می‌رسد که سلول‌های تک‌هسته‌ای در خون محیطی، فیبروبلاست‌ها و نورون‌های این بیماران (اغلب بچه‌ها)، مقادیر کاهش‌یافته‌ای از IFN را در پاسخ به HSV ترشح می‌کنند. جهش‌های ژنتیکی در TLR3 که در بیماران با انسفالیت HSV تأیید شده است مطرح‌کننده این موضوع می‌باشد که برخی موارد انسفالیت تک‌گیر HSV ممکن است با نوعی از شاخص‌های ژنتیکی میزبان مرتبط باشد.

علامت اصلی بالینی انسفالیت HSV، شروع ناگهانی تب و علائم عصبی موضعی (به‌خصوص علائم لوب تمپورال) می‌باشد (شکل ۲-۱۹۲). تمایز بالینی انسفالیت HSV از سایر انسفالیت‌های ویروسی، عفونت‌های موضعی یا پروسه‌های غیرعفونی مشکل است. میزان بالای پروتئین در مایع مغزی نخاعی (CSF)، لوکوسیتوز (ب‌طور غالب لنفوسیت‌ها) و وجود RBC به‌ت نکرز خونریزی‌دهنده از یافته‌های شایع بیماری است. با وجود آن که استاندارد طلایی در تعیین انسفالیت HSV، بیوپسی مغزی می‌باشد، PCR جهت تشخیص HSV DNA در CSF بدلیل حساسیت و اختصاصیت بالا ب‌طور شایعی جایگزین بیوپسی برای تشخیص عفونت CNS شده است. گرچه تیتراژ آنتی‌بادی‌ها علیه HSV در سرم و CSF در اغلب انسفالیت‌های HSV افزایش می‌یابد اما بندرت ظرف مدت کمتر از ۱۰ روز از شروع بیماری ایجاد می‌شود و علیرغم اینکه برای بررسی

۲ تا ۷ روز طول می‌کشد. پلئوسیتوز لنفوسیتی در CSF مشخصه آن است. سیکل‌های نورولوژیک منتزیت HSV نادرند. HSV شایع‌ترین علت شناخته شده منتزیت لنفوسیتی راجعه (منتزیت Mollaret) است. مشاهده آنتی‌بادی‌های HSV در CSF یا وجود DNA ویروس هرپس سیمپلکس در CSF تشخیص را قطعی می‌سازد. در افرادی که حملات مکرر منتزیت HSV دارند درمان ضد ویروسی روزانه موجب کاهش تواتر حملات مکرر منتزیت علامتدار شده است.

در عفونت‌های HSV و واریسل‌زoster اختلال در عملکرد سیستم اعصاب خودمختار به‌خصوص در ناحیه ساکرال گزارش شده است. بی‌حسی، سوزن‌سوزن شدن باسن یا پریته، احتباس ادرار، یبوست، پلئوسیتوز CSF و در مردان، ناتوانی جنسی ممکن است ظاهر شود. علائم به آرامی و در مدت چند روز تا چند هفته بهبود می‌یابند. گاهی اوقات هیپوستزی و/یا ضعف اندام تحتانی ممکن است ماه‌ها باقی بماند. اکثر علائم بیماری عبارت‌اند از هیپوستزی زودگذر مناطقی از پوست که توسط عصب تری‌ژمینال عصب دهی می‌شوند و اختلال در عملکرد سیستم وستیبولار که با اندازه‌گیری‌های الکترونیستامیوگرافی مشخص می‌شود. به ندرت ممکن است میلیت عرضی که به‌صورت فلج سریعاً پیش‌رونده و متقارن اندام‌های تحتانی بروز می‌کند یا سندرم گیلن‌باره به دنبال عفونت HSV ایجاد شود. به‌طور مشابه، درگیری سیستم عصبی محیطی (فلج بل) یا پلی‌نوریت کرانیال ممکن است با فعالیت مجدد HSV-1 در ارتباط باشد. شواهد تجربی روزافزونی وجود دارد که پیشنهاد دهنده ارتباط بین پاتوژن‌های هرپس ویروس خصوصاً HSV-1 و ایجاد بیماری آلزایمر (AD) تک‌گیر می‌باشد. DNA HSV-1 در بافت مغز بیماران مبتلا به AD کشف شده است و از نظر اپیدمیولوژی آنتی‌بادی‌های HSV-1 یک عامل خطر مهم برای بروز بعدی AD هستند. انواع مختلفی از مدل‌های AD اشاره به این نکته دارند که عفونت HSV-1 می‌تواند مرگ نورونی، فسفریلاسیون tau، و بیان درون سلولی ایزوفرم‌های محصولات برش پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید را که ساختارهای پلاک مانند چند سلولی مرتبط با AD را تولید می‌کنند، القا نماید. اطلاعات قانع‌کننده‌ای در مورد این مسأله که درمان ضد ویروسی به فردی با AD سود می‌رساند وجود ندارد.

عفونت‌های احشایی عفونت احشایی HSV معمولاً در نتیجه ویروسی ایجاد می‌شود و درگیری چند عضوی شایع

است. در هر حال گاهی علائم بالینی عفونت HSV فقط در مری، ریه یا کبد وجود دارد. ازوفازیت HSV ممکن است نتیجه انتشار مستقیم عفونت دهانی - حلقی HSV به داخل مری باشد یا ممکن است از نو بلع فعالیت مجدد HSV و انتشار ویروس به مخاط مری از طریق عصب واگ باشد. بارزترین علائم ازوفازیت HSV عبارت‌اند از بلع دردناک، اختلال در بلع، درد زیر جناغ سینه و کاهش وزن. ممکن است زخم‌های متعدد بیضوی شکل روی یک زمینه اریتماتو با یا بدون وجود یک غشای کاذب سفید تکه‌تکه وجود داشته باشند. ناحیه دیستال مری شایع‌ترین مکان درگیری است. در مراحل پیشرفته بیماری، شکنندگی گسترده به کل مری گسترش می‌یابد. آندوسکوپی و پرتونگاری با باریم، هیچکدام قادر به افتراق مابین ازوفازیت‌های مری ناشی از HSV از کاندیدا یا زخم‌های ناشی از صدمه حرارتی، پرتوتابی یا مواد سوزاننده نمی‌باشند. انجام آزمایشات سیتولوژیک و کشت یا تشخیص DNA بوسیله PCR، بر روی ترشحات به دست آمده از آندوسکوپی بهترین راه‌های تشخیص می‌باشند. درمان ضدویروسی سیستمیک معمولاً باعث کاهش شدت و مدت علائم و ترمیم زخم‌های مری می‌گردد.

پنومونیت HSV به‌جز در بیمارانی که شدیداً دچار ضعف ایمنی هستند، ناشایع است و ممکن است به دنبال انتشار تراکتوبرونشیت هرپسی به پارانشیم ریه بوجود آید. پنومونیت نکرور دهنده موضعی معمولاً به دنبال آن دیده می‌شود. ممکن است انتشار خونی ویروس از منشا جلدی - مخاطی ناحیه دهانی یا تناسلی نیز رخ دهد که نتیجه آن ایجاد پنومونیت بینابینی دوطرفه است. معمولاً پاتوژن‌های باکتریایی، قارچی و انگلی در پنومونیت HSV یافت می‌شوند. میزان مرگ ناشی از پنومونی HSV درمان نشده در بیماران دارای ضعف ایمنی، بالا است (بیش از ۸۰٪). HSV را همچنین از دستگاه تنفس تحتانی بیماران مبتلا به سندرم زجر تنفسی حاد و افرادی که لوله‌گذاری داخل نای به مدت طولانی داشته‌اند نیز جدا کرده‌اند. اغلب صاحب‌نظران معتقدند که وجود HSV در آسپیراسیون‌های نای در این حالت، به دلیل فعال شدن مجدد HSV در ناحیه نای و التهاب موضعی آن در بیمارانی که لوله‌گذاری داخل نای به مدت طولانی داشتند، است. این بیماران باید از نظر گسترش عفونت HSV به پارانشیم ریه مورد ارزیابی قرار گیرند. در حالی که مرورهای گذشته‌نگر تراکتیت HSV در بیماران واحد مراقبت ویژه فواید درمان ضد ویروسی را مطرح می‌کنند، آزمون‌های کنترل‌شده با قدرت خوب که نقش عوامل ضد ویروسی مورد

زایمان با اعضا خانواده مبتلا به عفونت HSV-1 دهانی - لبی که علامت‌دار یا بدون علامت هستند یا از طریق سرایت بیمارستانی ایجاد شوند. در تمامی نوزادانی که احتمال ابتلا به هرپس نوزادی وجود دارد باید درمان با آسیکلوویر وریدی صورت پذیرد و سپس در ۶-۱۲ ماه اول زندگی تحت درمان نگهدارنده‌ی ضدویروسی خوراکی قرار گیرند. دارودرمانی ضدویروسی با آسیکلوویر وریدی با دوز بالا (۶۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم در روز) میزان مرگ ناشی از عفونت‌های هرپس نوزادی را به ۱۵٪ تقلیل داده است. در هر حال میزان ابتلا، خصوصاً در نوزادان مبتلا به عفونت CNS با HSV-2، هنوز بسیار زیاد است.

عفونت HSV در حاملگی در ایالات متحده، سرولوژی ۲۱٪ از تمام زن‌های حامله و ۵۱٪ از زنان حامله سیاهپوست غیراسپانیایی تبار از نظر HSV-2 مثبت است. با این حال، خطر انتقال HSV از مادر به کودک در دوره‌ی پری‌ناتال خصوصاً زمانی که عفونت نزدیک به زایمان کسب شود، بالاترین امکان را دارد و این حالت در زنانی که قبلاً سرولوژی منفی HSV داشته‌اند، اتفاق می‌افتد. تظاهرات بالینی هرپس تناسلی راجعه (شامل تعدد عفونت تحت بالینی در مقایسه با عفونت بالینی، طول مدت وجود ضایعات، درد و علائم جسمانی) در زنان حامله و غیرحامله مشابه هستند. تعدد عودهای بیماری با پیشرفت بارداری، بیشتر می‌شود. با این وجود، زمانی که سرولوژی زنان در ابتدای بارداری از نظر HSV-2 مثبت باشد، هیچ اثری روی جنین (شامل وزن تولد و سن حاملگی) دیده نشده است. اگر اولین دوره عفونت در زمان حاملگی باشد، نتایج شدیدتری روی مادر و جنین خواهد داشت. در طول سه ماهه‌ی سوم حاملگی گاهی اوقات انتشار ویروس به احشای مادر و تولد زودرس یا تأخیر رشد داخل رحمی اتفاق می‌افتد. چنانچه عفونت HSV-1 یا HSV-2 برای اولین بار در حاملگی رخ دهد، خطر انتقال ویروس از طریق جفت به جنین بوده و می‌تواند سبب سقط خودبخودی شود که این حالت نسبتاً ناشایع است. اکثر صاحب‌نظران درمان ضد ویروسی شامل آسیکلوویر (۴۰۰ میلی گرم سه بار در روز) یا والاسیکلوویر (۱۰۰۰-۵۰۰ میلی گرم دو بار در روز) را به مدت ۷-۱۰ روز برای عفونت HSV تناسلی که به تازگی در طول حاملگی کسب شده است، توصیه می‌کنند. اگرچه اثر مداخله بر انتقال ویروس مشخص نیست. شیوع بالای HSV-2 در حاملگی و بروز اندک بیماری در نوزادان (۱ نفر در ۲۰,۰۰۰-۶۰۰۰ تولد زنده) نشان‌دهنده این امر است که تنها تعداد اندکی از نوزادان در خطر

استفاده در HSV را بر روی ناتوانی و مرگ و میر ناشی از سندرم زجر تنفسی حاد بررسی کنند، وجود ندارند. نقش عفونت HSV دستگاه تنفسی تحتانی در آمار کلی ناتوانی و مرگ‌ومیر همراه با این حالات مشخص نیست. HSV یک علت ناشایع هیپاتیت در بیماران سالم از نظر ایمنی می‌باشد. عفونت HSV کبد با تب، افزایش ناگهانی بیلی‌روبین و ترانس‌آمینازهای سرم و لکوپنی (WBC کمتر از ۴۰۰۰ در هر میکرولیتر) همراه است. همچنین ممکن است انعقاد منتشر داخل عروقی (DIC) نیز ایجاد شود. سایر عوارض گزارش شده عفونت HSV شامل آرتریت تک‌مفصلی، نکروز آدرنال، ترومبوسیتوپنی ایدئوپاتیک و گلوامرولونفریت هستند. عفونت منتشر HSV در افراد دارای سیستم ایمنی سالم نادر است. در بیماران مبتلا به ضعف ایمنی، سوختگی یا سوء تغذیه، HSV گاهی به سایر احشا مانند آدرنال، پانکراس، روده کوچک و بزرگ و مغزاستخوان منتشر می‌شود. انتشار، حتی انتشار مکرر، به طور فزاینده‌ای در افراد با لوکمی لنفوسیتیک مزمن تشخیص داده شده است. ندرتاً عفونت HSV اولیه در حاملگی ممکن است به صورت منتشر درآید و با مرگ‌ومیر مادر و جنین همراه باشد. این رویداد ناشایع معمولاً با کسب عفونت اولیه در سه ماهه سوم بارداری همراه است. بهترین راه تشخیص عفونت منتشر HSV، پیدا کردن HSV DNA در پلاسما یا خون می‌باشد.

عفونت HSV نوزادان در مقایسه با سایر بیماران مبتلا به عفونت HSV، نوزادان (سن کمتر از ۶ هفته) بیشترین میزان ابتلا به عفونت احشایی و/یا سیستم اعصاب مرکزی را نشان می‌دهند. در صورت عدم درمان، میزان مرگ‌ومیر کلی هرپس نوزادی ۶۵٪ می‌باشد؛ کمتر از ۱۰٪ نوزادان مبتلا به عفونت CNS رشد طبیعی خود را طی می‌کنند. هرچند ضایعات پوستی مشخص‌ترین نمای بیماری هستند اما در بسیاری از شیرخواران این ضایعات اصلاً ایجاد نمی‌شوند یا تا اواخر سیر بیماری ایجاد نمی‌گردند. عفونت نوزادی معمولاً در دوران پری‌ناتال از طریق تماس با ترشحات آلوده تناسلی در هنگام زایمان کسب می‌شود. نوزادانی که به طور مادرزادی آلوده شده‌اند نیز گزارش گردیده‌اند. در اکثر بررسی‌های انجام شده ۵۰-۳۰٪ از موارد عفونت‌های HSV نوزادی در اثر HSV-1 و ۷۰-۵۰٪ موارد عفونت در اثر HSV-2 ایجاد شده‌اند. ریسک ابتلا به عفونت HSV نوزادی از مادری که به تازگی مبتلا به HSV شده ۱۰ برابر بیشتر از سایر نوزادان می‌باشد. عفونت‌های نوزادی HSV-1 ممکن است از طریق تماس پس از

ابتلا به HSV هستند. بنابراین سزارین برای تمام زنان مبتلا به بیماری راجعه تناسلی مجاز نیست. به دلیل این که در اغلب موارد انتقال ویروس در زمان زایمان صورت می‌گیرد، تنها در زنانی که در زمان زایمان دفع ویروس HSV دارند، زایمان شکمی نیاز است. در چندین مطالعه هیچ همبستگی بین دفع ویروس راجعه قبل از زایمان و در زمان زایمان، نشان داده نشده است. بنابراین کنترل کردن هفتگی ویروسی و آمنیوستز توصیه نمی‌شوند.

میزان انتقال ویروس از مادر به نوزاد، در بین زنانی که HSV را نزدیک زمان زایمان کسب کردند (۵۰-۳۰٪) نسبت به آنهایی که عفونت HSV-2 آنها مجدداً در زمان زایمان فعال شده است (۱٪)، بسیار بیشتر است. با این که آنتی‌بادی مادر علیه HSV-2 جهت عفونت HSV-2 نوزادی، حفاظتی است، میزان ایمنی ناشی از آنتی‌بادی علیه HSV-1 برای این عفونت، اندک یا هیچ است. عفونت اولیه تناسلی HSV-1 منجر به خطر بالای انتقال در طول حاملگی و افزایش نسبت موارد HSV نوزادی می‌شود. علاوه بر این زمانی که HSV-1 دو مرتبه فعال می‌شود، قابل انتقال‌تر از HSV-2 در نوزادان می‌شود. تنها از ۲٪ ترشحات واژن زنانی که سرولوژی آنها از نظر HSV-2 مثبت بوده است، در زمان زایمان، ویروس HSV-2 جدا شده و تنها ۱٪ از نوزادانی که در این حالت متولد شدند، به عفونت مبتلا بودند که احتمالاً به دلیل اثرات حفاظتی آنتی‌بادی منتقله از مادر و شاید تیتراهای پایین ویروسی در زمان فعال‌سازی مجدد می‌باشد. علی‌رغم این که در این وضعیت انتقال HSV اندک است، ۵۰-۳۰٪ نوزادان مبتلا به HSV نوزادی از مادران دارای هرپس تناسلی به دنیا می‌آیند.

جداسازی HSV از طریق سواب سرویکواژینال در زمان زایمان، مهم‌ترین عامل خطر در انتقال HSV در حین زایمان است (خطر نسبی = ۳۴۶)؛ اگرچه موارد انتقال در حین زایمان که کشت - منفی، PCR - مثبت هستند هم وجود دارند. اکتساب جدید عفونت HSV ($OR=49$)، جداسازی HSV-1 در مقایسه با HSV-2 ($OR=35$)، تشخیص HSV در دهانه رحم در مقایسه با ولوو ($OR=15$)، استفاده از الکترودهای اسکالپ در جنین ($OR=3/5$) و سن پایین مادر خطر انتقال ویروس را بالا می‌برند در حالی که زایمان سزارین حفاظت‌کننده ($OR=0/14$) است. به ندرت می‌توان با معاینه بالینی فقدان دفع ویروس را مشخص کرد در حالی که PCR حساسیت و سرعتی به مراتب بالاتر از کشت دارد. بنابراین تشخیص توسط PCR در ابتدای زایمان باید جهت کمک در تصمیم‌گیری بالینی در زنانی که آنتی‌بادی HSV-2 دارند، صورت گیرد. چون به نظر می‌رسد که سزارین در

کاهش انتقال ویروس از مادر به جنین مؤثر است، باید بیمارانی را که مبتلا به هرپس تناسلی راجعه هستند به مراجعه زودهنگام برای زایمان به بیمارستان جهت معاینه دقیق دستگاه تناسلی خارجی و دهانه رحم و جمع‌آوری نمونه سواب برای جداسازی ویروس، تشویق کرد. زنانی که هیچ نشانه‌ای از ضایعه ندارند، می‌توانند زایمان واژینال داشته باشند. حضور ضایعات فعال در دهانه رحم یا دستگاه تناسلی خارجی، اندیکاسیونی جهت زایمان سزارین می‌باشد.

اگر اولین دوره مواجهه با ویروس صورت گرفته باشد (مثلاً اگر سرولوژی HSV نشان دهد که سرولوژی مادر منفی است یا چنانچه مادر از نظر سرولوژی HSV-1 مثبت بوده و در زایمان HSV-2 جداسازی شود)، بسیاری از صاحب‌نظران معتقدند که باید درمان ضد ویروسی با آسیکلوویر وریدی را برای نوزاد آغاز کرد. حداقل در این نوزادان باید بلافاصله پس از تولد و پس از آن با فاصله ۵-۱۰ روز، نمونه‌هایی جهت کشت ویروسی و PCR از گلو، نازوفارنکس، چشم و رکتوم گرفته شود. لتارژی، ضایعات پوستی یا تب را باید به سرعت مورد ارزیابی قرار داد. تمام نوزادانی را که تا ۲۴ ساعت بعد از زایمان از آن‌ها ویروس HSV جدا شده است، باید با آسیکلوویر وریدی با دوزهای توصیه شده درمان کرد.

■ تشخیص

معیارهای بالینی و آزمایشگاهی، هر دو برای تشخیص عفونت HSV مفید هستند. تشخیص بالینی وقتی گذاشته می‌شود که ضایعات وزیکولر متعدد روی یک زمینه اریتماتو وجود داشته باشد. اگرچه زخم‌های هرپسی ممکن است شبیه زخم‌های پوستی با علل دیگر باشند. عفونت‌های مخاطی HSV ممکن است با اورتریت یا فارنژیت بدون ضایعات پوستی نیز تظاهر پیدا کنند. بنابراین بررسی‌های آزمایشگاهی برای تأیید تشخیص و راهنمایی جهت درمان توصیه می‌شوند. گرچه تراشیدن کف ضایعات و رنگ‌آمیزی نمونه با رایت، گیمسا (ترکیب تزانک) یا پاپانیکولا، برای تشخیص سلول‌های غول‌آسای مشخص یا انکلوژیون‌های داخل هسته‌ای خاص عفونت هرپس ویروس روشهای شناخته‌شده‌ای هستند ولی تعداد کمی از پزشکان در انجام آنها مهارت دارند، به علاوه حساسیت رنگ‌آمیزی کم است (کمتر از ۳۰٪ برای سواب مخاطی) و این روش‌های سیتولوژیک

که نتایج خون مویرگی یا سرم طی ویزیت بالینی را فراهم می‌کنند موجود هستند. نوعی از western blot نیز که می‌تواند چند پروتئین مختص نوع در HSV را شناسایی کند، می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد. وجود آنتی‌بادی مختص به نوع HSV-2 نشانگر عفونت قبلی HSV-2 است - به‌طور مثال عفونت پنهان و احتمالاً فعال شدن مجدد تحت بالینی.

بررسی سرم بیمار در مرحله حاد و نقاهت بیماری به منظور بررسی تبدیل سرمی^۱ در طی عفونت اولیه HSV-1 یا HSV-2 مفید می‌باشد. هرچند آزمونهای قابل دسترسی که تیتراژ سرمی را اندازه‌گیری می‌کنند اندک هستند و در همه‌ی بیماران افزایش مقادیر پایه، نشان‌دهنده‌ی حمله‌ی اولیه نمی‌باشد. برای شناسایی حاملین بدون علامت عفونت HSV-1 یا HSV-2 باید از ارزیابی‌های سرولوژیکی که براساس پروتئین‌های اختصاصی طراحی شده، استفاده کرد. برای شناسایی عفونت حاد HSV هیچ روش اندازه‌گیری IgM قابل اعتمادی وجود ندارد.

در چندین مطالعه نشان داده شده که اگر به افراد مبتلا به عفونت HSV-2 که قبلاً تشخیص داده نشده‌اند، آموزش داده شود، آنها می‌توانند فعالیت مجدد علامت‌دار بیماری را تشخیص دهند. به افراد سرم مثبت از نظر HSV-2 باید تذکر داد که تواتر فعالیت مجدد به‌صورت تحت بالینی در سطوح مخاطی که قابل رؤیت با چشم نیستند (مانند سرویکس، پیشابراه، پوست اطراف مقعد) یا در زخم‌های میکروسکوپی که ممکن است از نظر بالینی بدون علامت باشند، زیاد است. انتقال عفونت در چنین دوره‌هایی به خوبی ثابت شده است. افراد سرم مثبت از نظر HSV-2 باید از نظر احتمال بالای دفع تحت بالینی ویروس و نقشی که کاندوم (در مرد یا زن) ممکن است در کاهش انتقال عفونت ایفا نماید توجه گردند. درمان‌های ضدویروسی با والاسیکلوویر (۵۰۰mg یکبار در روز) در کاهش انتقال HSV-2 در بین شرکای جنسی مؤثر است.

درمان

عفونت‌های ویروسی هرپس سیمپلکسی

بسیاری از موارد عفونت‌های جلدی - مخاطی و احشایی HSV به شیمی‌درمانی ضدویروسی حساسند. برای عفونت‌های جلدی - مخاطی آسیکلوویر و انواع مشابه آن از

قادر به افتراق بین عفونت HSV و VZV نمی‌باشند.

بهترین روش تشخیص آزمایشگاهی HSV، جداکردن ویروس، آنتی‌ژن ویروسی یا DNA ویروسی در تراشه‌های ضایعات است. شناسایی عفونت احشایی یا مخاطی HSV توسط پیدا کردن DNA به روش PCR حساس‌ترین تکنیک آزمایشگاهی می‌باشد و تست توصیه شده برای تأیید آزمایشگاهی تشخیص است. HSV موجب اثر سیتوپاتیک مشخص در تعدادی از سیستم‌های کشت سلولی می‌شود و این اثر را در اغلب نمونه‌ها می‌توان در عرض ۴۸ تا ۹۶ ساعت پس از قرار گرفتن ویروس روی محیط کشت شناسایی کرد. کشت spin-amplified و به‌دنبال آن رنگ‌آمیزی برای آنتی‌ژن HSV زمان مورد نیاز برای تشخیص HSV را به کمتر از ۲۴ ساعت کاهش داده است. زمانی که تست حساسیت ضد ویروسی مورد نیاز است، کشت اندیکاسیون دارد. حساسیت تمام روش‌های شناسایی ویروسی با مرحله‌ی ضایعات (حساسیت بیشتر در ضایعات و زیکولی نسبت به ضایعات زخمی‌شونده) و اینکه آیا بیمار در اولین حمله‌ی بیمار یا در عود است (حساسیت بیشتر در اولین حمله) و نیز اینکه نمونه از بیمار یا ضعف ایمنی گرفته شده یا بیمار بدون نقص ایمنی (DNA و آنتی‌ژن بیشتر در افراد با ضعف ایمنی) ارتباط دارد. زیرگروه ویروس را می‌توان با روش‌های آزمایشگاهی تشخیص داد. تعیین زیرگروه ویروس از نظر اپیدمیولوژیک حائز اهمیت بوده و برای پیش‌بینی تعداد دفعات فعالیت مجدد ویروس پس از اولین حمله دهانی - لیبی یا تناسلی عفونت HSV نیز به کار می‌رود.

آنتی‌بادی‌های معمول و ویژه به نوع HSV در چند هفته نخست بعد از عفونت ایجاد شده و به‌طور نامحدود باقی می‌مانند. بررسی‌های سرولوژیک با آماده‌سازی آنتی‌ژن کلی ویروس، مانند فیکساسیون کمپلمان، نوترالیزاسیون، ایمونوفلورسانس غیرمستقیم، هم‌گلوتیناسیون غیرفعال، رادیوایمونواسی و سنجش ایمونوسوربنت مرتبط با آنزیم، در تمایز بین افراد غیر مبتلا (سرم منفی) از افرادی که قبلاً مبتلا به عفونت با HSV-1 یا HSV-2 بوده‌اند مؤثراند، اما نمی‌توانند به طور قابل اعتماد، دو زیر گروه ویروسی را افتراق دهند. بررسی‌های سرولوژیکی که آنتی‌بادی‌های مختص گلیکوپروتئین G مخصوص به نوع برای دو زیرگروه ویروسی (G1, G2) را تشخیص می‌دهند، به صورت تجاری موجود هستند که می‌توانند به طور قابل اعتمادی پاسخ‌های آنتی‌بادی انسانی به HSV-1 و HSV-2 را افتراق دهند. بررسی‌های Point-of-care

قبیل فامسیکلوویر و والاسیکلوویر اساس درمان هستند. چندین داروی ضد ویروسی برای مصرف موضعی در درمان عفونت‌های چشمی HSV در دسترس هستند که عبارت‌اند از: یدوکسیوریدین^۱، تری‌فلورو تیمیدین^۲، ویدارابین موضعی و سیدوفوویر^۳. برای انسفالیت HSV و هرپس نوزادی آسیکلوویر وریدی درمان انتخابی است.

تمام ضد ویروس‌های تأیید شده علیه HSV باعث ممانعت از عمل DNA پلی‌مراز ویروسی می‌شوند. یک دسته از داروها که آسیکلوویر سردسته آنها است از سوپستراهایی علیه آنزیم تیمیدین کیناز HSV تشکیل شده‌اند. آسیکلوویر، گانسیکلوویر، فامسیکلوویر و والاسیکلوویر همگی به صورت انتخابی در داخل سلول‌های عفونی، به فرم مونوفسفات فسفریله شده‌اند. آنزیم‌های سلولی، شکل مونوفسفات دارو را به تری‌فسفات تبدیل می‌کنند و ماده حاصل به داخل زنجیره DNA ویروسی وارد می‌شود. آسیکلوویر بیشتر از سایر داروها برای درمان عفونت‌های HSV مورد استفاده قرار گرفته است و به صورت‌های داخل وریدی، خوراکی و موضعی در دسترس است. والاسیکلوویر یک والیل استر آسیکلوویر است و فراهمی‌زیستی^۴ بیشتری نسبت به آسیکلوویر دارد و بنابراین ممکن است کمتر تجویز شود. فامسیکلوویر شکل خوراکی پن‌سیکلوویر است و به صورت بالینی در درمان انواعی از عفونت‌های HSV-1 و HSV-2 مفید می‌باشد. گانسیکلوویر بر روی HSV-1 و HSV-2 مؤثر است؛ با وجود این، چون این دارو سمی‌تر از آسیکلوویر، والاسیکلوویر و فامسیکلوویر است، به طور معمول برای درمان عفونت‌های HSV توصیه نمی‌شود. براساس گزارش‌های موردی بی‌پایه (Anecdotal) گانسیکلوویر در درمان عفونت‌های HSV تأثیر کمتری نسبت به آسیکلوویر دارد. ثابت شده است که هر سه ترکیب آسیکلوویر، والاسیکلوویر و فامسیکلوویر در کاهش طول دوره علائم و همچنین ضایعات عفونت‌های HSV جلدی - مخاطی در بیماران مبتلا به ضعف سیستم ایمنی و بیماران دارای سیستم ایمنی سالم مؤثراند (جدول ۱-۱۹۲). ترکیبات داخل وریدی و خوراکی باعث پیشگیری از فعالیت مجدد HSV در بیماران سرم مثبت که سیستم ایمنی آنها در طی انجام شیمی‌درمانی یا مرحله بلافاصله پس از پیوند مغز استخوان یا ارگانهای توپر تضعیف شده، می‌گردد. درمان درازمدت سرکوبگر به صورت روزانه تعداد دفعات فعالیت

مجدد بیماری را در بیمارانی که به طور مداوم به هرپس ژنیتال یا دهانی - لبی مبتلا می‌شوند، کاهش داده است. تنها در کارآزمایی‌های بالینی نشان داده شده که والاسیکلوویر موجب کاهش انتقال عفونت HSV-2 در بین شرکای جنسی می‌گردد. آسیکلوویر داخل وریدی (30 mg/kg) در روز به صورت انفوزیون 10 mg/kg در عرض یک ساعت و به فاصله هر ۸ ساعت (جهت کاستن از میزان مرگ‌ومیر و عوارض ناشی از انسفالیت HSV مؤثر است. شروع زودهنگام درمان، عامل مهمی در تعیین نتیجه بیماری است. مهمترین عارضه جانبی آسیکلوویر وریدی، نارسایی گذرای کلیه است که معمولاً در اثر کریستالیزه شدن ترکیب در پارانشیم کلیه ایجاد می‌شود. اگر بیمار خوب هیدراته شود و دارو به آهستگی در طی یک ساعت تجویز شود، از این اثر جانبی پیشگیری می‌گردد. بعلاوه این که سطح آسیکلوویر در CSF به طور متوسط ۳۰ تا ۵۰٪ سطح آسیکلوویر در پلاسما است، دوز آسیکلوویر استفاده شده برای درمان عفونت‌های CNS (30 mg) به ازای هر کیلوگرم در روز) دو برابر مقداری است که برای درمان بیماری‌های جلدی مخاطی یا احشایی مورد استفاده قرار می‌گیرد (15 mg به ازای هر کیلوگرم در روز). حتی دوزهای بالاتر آسیکلوویر وریدی (60 mg به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز در ۳ دوز منقسم) در عفونت‌های HSV نوزادی کاربرد دارد. داروهای ضد ویروسی عفونت پنهان را ریشه‌کن نمی‌کنند و پس از قطع دارو، بر خطر، فرکانس یا شدت عود بالینی یا تحت بالینی اثر ندارند.

به طور فزاینده‌ای، در افراد با سیستم ایمنی سالم دوره‌های کوتاه‌تر درمان برای عفونت‌های مخاطی جلدی راجعه HSV-1 یا HSV-2 استفاده می‌شوند. دوره‌های یک روزه مصرف فامسیکلوویر و والاسیکلوویر، از نظر بالینی مؤثر بوده و قابل پذیرش‌تر و ارزان‌تر و راحت‌تر از درمان‌های بلندمدت هستند اما بایستی برای افراد سالم از نظر ایمنی در نظر گرفته شوند (جدول ۱-۱۹۲).

سرکوب هرپس مخاطی جلدی

تشخیص حملات فعال شدن تحت بالینی مکرر، دلیل دیگر و به مراتب مهمتری برای استفاده از درمان ضد ویروسی روزانه برای سرکوب فعالیت مجدد HSV می‌باشد، به خصوص در

1- idoxuridine
3- cidofovir

2- trifluorothymidine
4- bioavailability

I. عفونت‌های جلدی - مخاطی HSV

A. عفونت‌های بیماران مبتلا به سرکوب ایمنی

۱. حملات حاد اولیه یا راجعه علامت‌دار: آسیکلوویر وریدی (۵mg به ازای هر کیلوگرم هر ۸ ساعت) یا آسیکلوویر خوراکی (۴۰۰mg، ۴ بار در روز)، فامسیکلوویر (۵۰۰mg دو یا سه بار در روز) یا والاسیکلوویر (۵۰۰mg دوبار در روز). طول درمان از ۷-۱۴ روز متفاوت است. درمان تزریقی داخل وریدی ممکن است ۷-۲ روز داده شود تا زمانی که بهبود بالینی دیده شود و سپس درمان خوراکی داده شود.

۲. سرکوب فعالیت مجدد بیماری (تناسلی یا دهانی - لیبی): آسیکلوویر وریدی (۵mg به ازای هر کیلوگرم هر ۸ ساعت)، یا والاسیکلوویر خوراکی (۵۰۰mg دوبار در روز) یا آسیکلوویر خوراکی (۴۰۰-۸۰۰mg، ۳-۵ بار در روز) موجب پیشگیری از عود در یک دوره ۳۰ روزه بلافاصله پس از پیوند می‌گردد. مهار طولانی‌تر HSV اغلب در افرادی صورت می‌پذیرد که دچار سرکوب دایم ایمنی هستند. در گیرندگان پیوند مغز استخوان و کلیه، والاسیکلوویر خوراکی (۲g در روز) در کاهش عفونت CMV نیز مؤثر است. والاسیکلوویر خوراکی در افراد مبتلا به HIV با دوز ۴g در روز بعد از استفاده طولانی با پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک (TTP) همراه است. در افراد مبتلا به عفونت HIV، آسیکلوویر خوراکی (۴۰۰-۸۰۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز)، والاسیکلوویر (۵۰۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز) یا فامسیکلوویر (۵۰۰mg دوبار در روز) در کاهش فعالیت مجدد تحت‌بالینی و بالینی HSV-1 و HSV-2 مؤثر می‌باشند.

B. عفونت در افراد سالم از نظر ایمنی

۱. هرپس تناسلی

a. اولین حمله: آسیکلوویر خوراکی (۲۰۰ میلی‌گرم ۵ بار در روز یا ۴۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز)، والاسیکلوویر خوراکی (۱۰۰۰ میلی‌گرم دوبار در روز) یا فامسیکلوویر (۲۵۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز) به مدت ۷-۱۴ روز مفید می‌باشند. آسیکلوویر وریدی (۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم هر ۸ ساعت به مدت ۵ روز) برای بیماری شدید یا عوارض عصبی مانند مننژیت آسپتیک تجویز می‌شود.

b. هرپس تناسلی راجعه علامت‌دار: رژیم درمانی کوتاه‌مدت (۳-۱ روز) بدلیل قیمت پایین و راحتی و احتمال پایبندی به درمان، ارجح است. آسیکلوویر خوراکی (۸۰۰ میلی‌گرم ۳ بار در روز به مدت ۲ روز)، والاسیکلوویر (۵۰۰ میلی‌گرم

دوبار در روز به مدت ۳ روز)، والاسیکلوویر (یک گرم خوراکی یک بار در روز برای ۳ روز) یا فامسیکلوویر (۱۰۰۰ یا ۷۵۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز برای یک روز، ۱۵۰۰ میلی‌گرم تک‌دوز یا ۵۰۰ میلی‌گرم یکجا و سپس ۲۵۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت برای ۳ روز) بطور مؤثری طول دوره‌ی ضایعات را کاهش می‌دهد. درمان‌های دیگر شامل آسیکلوویر خوراکی (۲۰۰ میلی‌گرم ۵ بار در روز)، والاسیکلوویر (۵۰۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز) و فامسیکلوویر (۱۲۵ میلی‌گرم ۲ بار در روز برای ۵ روز) می‌باشند.

c. سرکوب حملات راجعه هرپس تناسلی: آسیکلوویر خوراکی (۸۰۰-۴۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز) یا والاسیکلوویر (۵۰۰ میلی‌گرم روزانه) تجویز می‌شود. افرادی که بیش از ۹ حمله در سال دارند باید والاسیکلوویر خوراکی ۱g روزانه یا ۵۰۰mg خوراکی ۲ بار در روز یا فامسیکلوویر (۵۰۰ یا ۲۵۰ میلی‌گرم دو بار در روز) استفاده کنند.

۲. عفونت‌های دهانی - لیبی HSV

a. اولین حمله: آسیکلوویر خوراکی (۲۰۰ میلی‌گرم ۵ بار در روز یا ۴۰۰ میلی‌گرم ۳ بار در روز) تجویز می‌شود. سوسپانسیون خوراکی آسیکلوویر هم می‌تواند استفاده شود (۶۰۰ میلی‌گرم به ازای هر مترمربع ۴ بار در روز). فامسیکلوویر خوراکی (۲۵۰ میلی‌گرم دوبار در روز) یا والاسیکلوویر خوراکی (۱۰۰۰ میلی‌گرم دوبار در روز) نیز تجویز می‌شوند. طول دوره‌ی درمانی ۱۰-۵ روز است.

b. حملات راجعه: در صورتی که دارو در ابتدای مرحله پیش‌نشانه (Prodrome) بصورت تک‌دوز یا درمان یک روزه شروع شود، بطور مؤثری باعث کاهش درد و تسریع بهبودی آن خواهد شد. رژیم‌های درمانی شامل فامسیکلوویر خوراکی (دوز منفرد ۱۵۰۰ میلی‌گرم یا ۷۵۰ میلی‌گرم دو بار در روز برای یک روز مصرف) یا والاسیکلوویر (دوز منفرد ۲ گرم یا ۲ گرم دو بار در روز برای یک روز مصرف) می‌باشند. شروع درمان توسط خود بیمار با مصرف کرم پنسیکلوویر موضعی ۶ بار در روز در سرعت‌بخشیدن به بهبودی عفونت‌های دهانی - لیبی HSV مفید است. کرم آسیکلوویر موضعی نیز در تسریع روند بهبودی مفید می‌باشد.

III. عفونت‌های نوزادی HSV: آسیکلوویر وریدی (۶۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم در روز در سه دوز منقسم) تجویز می‌شود. مدت زمان پیشنهاد شده برای درمان وریدی ۲۱ روز می‌باشد. کنترل عود باید صورت پذیرد. ادامه سرکوب با سوسپانسیون آسیکلوویر خوراکی باید به مدت ۳-۴ ماه انجام شود.

IV. عفونت‌های احشایی HSV

A. ازوفازیت HSV: آسیکلوویر وریدی (۱۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم، در روز) تجویز می‌شود. در برخی از بیماران که سیستم ایمنی آنها به‌طور خفیف سرکوب شده، درمان خوراکی با والاسیکلوویر یا فامسیکلوویر مؤثر است.
B. پنومونیت HSV: هیچ مطالعه کنترل شده‌ای در دست نمی‌باشد. آسیکلوویر داخل وریدی (۱۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم، روزانه) باید در نظر گرفته شود.

V. عفونت منتشر: تاکنون مطالعه کنترل شده‌ای صورت نگرفته است. آسیکلوویر داخل وریدی (۵ mg/kg هر ۸ ساعت) باید امتحان شود. ممکن است بخاطر نارسایی کلیه تنظیم دوز لازم باشد. هیچ مدرک قطعی دال بر کاهش خطر مرگ و میر با درمان وجود ندارد.

VI. اریتم مولتی‌فرم همراه با HSV: بر اساس مشاهدات آسیکلوویر خوراکی (۴۰۰ mg دو یا سه بار در روز) یا والاسیکلوویر (۵۰۰ mg دو بار در روز) موجب سرکوب اریتم مولتی‌فرم می‌گردد.

VII. عفونت ناشی از HSV مقاوم به آسیکلوویر: فوسکارنت وریدی (۴۰۰ mg به ازای هر کیلوگرم وزن بدن هر ۸ ساعت) تا زمان بهبود ضایعات باید تجویز شود. دوره مناسب درمانی و مفید بودن ادامه آن در سرکوب ضایعات مشخص نیست. ممکن است برخی از بیماران از مصرف جلدی تری فلورو تیمیدین یا ژل سیدوفوویر ۱٪ سود ببرند که هر دو باید ساخته شود. این داروها باید روزانه برای ۵-۷ روز استفاده شوند. ایمنی کیمود موضعی نیز قابل مصرف است. پرتیلویر مهارکننده پریماز هلیکاز تحت مطالعه برای درمان عفونت HSV مقاوم به آسیکلوویر است. سیدوفوویر وریدی (۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در هفته) ممکن است در نظر گرفته شود.

VIII. آسیکلوویر و بارداری: هیچ عارضه جانبی برای جنین یا نوزاد در مورد آسیکلوویر دیده نشده است. آسیکلوویر قابل استفاده در تمام مراحل بارداری و نیز شیردهی است (دارو در شیر یافت می‌شود). درمان مهاری آسیکلویر در اواخر بارداری (آسیکلوویر ۴۰۰ mg خوراکی سه بار در روز یا والاسیکلوویر ۵۰۰ mg خوراکی دوبار در روز از حدود ۳۴ هفتهگی تا زمان زایمان) میزان زایمان سزارین را در بین زنان با هرپس راجعه تناسلی پایین می‌آورد. این درمان مانع انتقال به نوزاد نمی‌شود.

C. سرکوب فعالیت مجدد HSV دهانی - لبی: آسیکلوویر خوراکی (۴۰۰ میلی‌گرم دوبار در روز) در صورتی که قبل از مواجه شدن با نور خورشید آغاز شود و در تمام مدت تماس ادامه یابد (معمولاً ۵ تا ۱۰ روز)، از فعالیت مجدد عفونت HSV دهانی - لبی مکرر و مرتبط با در معرض آفتاب شدید قرار گرفتن جلوگیری می‌کند.

۳. پیشگیری عفونت HSV تناسلی یا دهانی در اعمال جراحی: بسیاری از اعمال جراحی همانند لیزر پوست، دکمپرسیون ریشه‌ی عصب تری‌ژمینال و جراحی دیسک کمری با فعالیت مجدد HSV همراهی دارند. آسیکلوویر داخل وریدی (۵-۳ mg/kg هر ۸ ساعت) یا آسیکلوویر خوراکی (۸۰۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز)، والاسیکلوویر (۵۰۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز) یا فامسیکلوویر (۲۵۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز) بطور مؤثری فعالیت مجدد را کاهش می‌دهند. درمان باید ۴۸ ساعت قبل از جراحی شروع و تا ۷-۳ روز ادامه پیدا کند.

۴. عفربک هرپسی: آسیکلوویر خوراکی (۲۰۰ میلی‌گرم) ۵ بار در روز یا (۴۰۰ میلی‌گرم ۳ بار در روز) به مدت ۷ تا ۱۰ روز تجویز می‌شود.

۵. پروکتیت HSV: آسیکلوویر خوراکی (۴۰۰ میلی‌گرم ۵ بار در روز) در کاهش مدت عفونت مفید است. در بیماران مبتلا به سرکوب سیستم ایمنی یا در بیماران مبتلا به عفونت شدید، ممکن است آسیکلوویر وریدی (۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم هر ۸ ساعت) مفید باشد.

۶. عفونت‌های هرپسی چشم: در کراتیت حاد، تری فلورو تیمیدین موضعی، ویدارابین، یدوکسوریدین، آسیکلوویر، پن‌سیکلویر و اینترفرون، همگی مفیدند. ممکن است دبریدمان لازم شود. استروئیدهای موضعی ممکن است بیماری را بدتر کنند.

II. عفونت‌های HSV سیستم اعصاب مرکزی

A. انسفالیت HSV: آسیکلوویر داخل وریدی (۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم هر ۸ ساعت؛ ۳۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم در هر روز) به مدت ۱۰ روز یا تا زمانی که HSV DNA در CSF یافت نشود.

B. مننژیت آسپتیک HSV: هیچ مطالعه‌ای درباره دارودرمانی ضد ویروسی سیستمیک وجود ندارد. اگر بخواهیم درمان کنیم، آسیکلوویر داخل وریدی (۱۵ تا ۳۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم روزانه) باید استفاده شود.

C. رادیکولوپاتی اتونومیک: هیچ مطالعه‌ای در این زمینه صورت نگرفته است. اکثر صاحب نظران استفاده از آسیکلوویر وریدی را پیشنهاد می‌کنند.

سایر موارد، بیماری بالینی علیرغم درمان با دوز بالا پیشرفت می‌کند. تقریباً تمام موارد بالینی مهم که مقاومت نسبت به آسیکلوویر دارند، در بیماران مبتلا به ضعف ایمنی دیده می‌شود. موارد HSV-2 جداسازی شده مقاوم‌تر از سویه‌های HSV-1 می‌باشد. فرکانس مقاومت آسیکلوویر به خوبی مشخص یا پایش نشده است؛ فقدان تغییرات قابل توجه در عرض ۴۰ سال گذشته احتمالاً نمایانگر کاهش انتقال انواع جهش‌یافته‌ی دارای کمبود TK است. جداسازی HSV ضایعات مزمن علیرغم دوز و سطح خونی مناسب آسیکلوویر، باید شک به مقاومت به آسیکلوویر را زیاد کند. مدیریت بالینی مقاومت آسیکلوویر چالش‌برانگیز است. درمان با داروی ضدویروسی فوسکارنت (۸۰-۴۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن هر ۸ ساعت تا رفع علائم بالینی) تنها رویکرد بالینی نشان داده شده است (فصل ۱۹۱). بعلت گرانی و سمیت این دارو، داروی مذکور معمولاً برای بیماران مبتلا به ضایعات وسیع جلدی - مخاطی مصرف می‌شود. سیدوفوویر یک آنالوگ نوکلئوتیدی است و به اشکال فسفونات یا مونوفسفات موجود است. بسیاری از سویه‌های HSV که کمبود TK دارند به سیدوفوویر حساسند. پماد سیدوفوویر باعث تسریع در بهبود ضایعاتی می‌شود که نسبت به آسیکلوویر مقاوم‌اند. هیچ مطالعه کنترل شده مناسبی درباره سیدوفوویر سیستمیک گزارش نشده است. برخی موارد ممکن است به ایمنی کیمود موضعی جواب دهند. به نظر می‌رسد توانایی انتشار انواع TK منفی HSV به علت تغییراتی که در اثر بیماری‌زایی آن روی اعصاب رخ داده، محدود باشد، به همین دلیل چنین سویه‌هایی در جمعیت دارای ایمنی سالم نادر است، هر چند مصرف داروهای ضدویروسی رو به افزایش است. گروه جدیدی از داروها که موانع فعالیت پریماز / هلیکاز ویژه به HSV می‌شود (پریتلیویر) تحت بررسی بالینی است و ممکن است اثرات سم‌شناسی بهتری برای درمان سویه‌های HSV مقاوم به آسیکلوویر فراهم کند.

کار آیی آسیکلوویر در کشورهای در حال توسعه

مطالعات اولیه بر روی داروهای شبه آسیکلوویر تنها در کشورهای توسعه یافته انجام شده است. اگرچه آسیکلوویر، والا سیکلوویر و فامسیکلوویر در کشورهای در حال توسعه

افرادی که دچار فعال‌شدن‌های بالینی راجعه هستند (نظیر افرادی که اخیراً دچار عفونت هرپس تناسلی اکتسابی شده‌اند) این مسئله حائز اهمیت است. افراد دچار نقص سیستم ایمنی از جمله افرادی که دچار عفونت HIV هستند نیز ممکن است از درمان ضدویروسی روزانه سود ببرند. استفاده روزانه از آسیکلوویر و والا سیکلوویر میزان فعالیت مجدد HSV در افراد مبتلا به HIV را کاهش می‌دهد. رژیم‌های مورد استفاده عبارتند از: آسیکلوویر (۸۰۰-۴۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز)، فامسیکلوویر (۵۰۰mg دو بار در روز) و والا سیکلوویر (۵۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز)؛ در مطالعه‌ای که بر روی افراد آلوده به HIV صورت گرفته والا سیکلوویر با دوز ۴g در روز باعث پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک (TTP) شده است. علاوه بر این، درمان روزانه‌ی آسیکلوویر باعث کاهش اندک تیترا HIV RNA در پلاسما (کاهش $\log_{10} - 0.5$) و در مخاط تناسلی (کاهش $\log_{10} - 0.33$) می‌شود.

کاهش انتقال HSV در شرکای جنسی

نشان داده شده که مصرف روزانه والا سیکلوویر (۵۰۰mg) در کاهش انتقال HSV-2 در بین شرکای جنسی مؤثر است. میزان انتقال از مردان به زنان و در میان افرادی که دچار فعالیت‌های مجدد مکرر HSV-2 می‌شوند بالاتر است. می‌توان از غربالگری سرولوژیک به منظور شناسایی زوج‌های در معرض خطر بهره جست. به نظر می‌رسد مصرف روزانه والا سیکلوویر در کاهش انتشار بدون علامت بیماری از مصرف روزانه فامسیکلوویر مؤثرتر است.

مقاومت به آسیکلوویر

سویه‌های HSV مقاوم به آسیکلوویر از نظر بالینی رخ می‌دهند. اکثر این سویه‌ها سوسترای اختصاصی‌شان در استفاده از آسیکلوویر فسفریله تغییر می‌یابد. بنابراین، مقاومت متقاطع در برابر فامسیکلوویر و والا سیکلوویر نیز معمولاً دیده می‌شود. گاهی اوقات یک نمونه ویروسی خاص با تیمیدین کیناز (TK) تغییر یافته ظاهر می‌شود که به فامسیکلوویر حساس است ولی در برابر آسیکلوویر حساس نمی‌باشد. در برخی از بیماران مبتلا به عفونت با ویروس‌هایی که کمبود TK دارند، تجویز دوزهای بالاتری از آسیکلوویر سبب برطرف شدن ضایعات گردیده است. در

کارآمد هستند، اما به نظر می‌رسد مزایای بالینی و ویرولوژیک آن‌ها مخصوصاً در کاهش فرکانس ضایعات ژنیتال در بین بیماران آفریقایی نسبت به جمعیت‌های اروپایی و ایالات متحده کمتر است. مکانیسم این پدیده کاملاً مشخص نیست. درمان با آسیکلوویر میزان کسب HIV را کم نمی‌کند؛ با این حال، درمان با آسیکلوویر سبب کاهش میزان لود HIV در میان مردان همجنس‌باز در ایالات متحده به میزان $1/3 \log_{10}$ در مقایسه با $0/9 \log_{10}$ در میان مردان همجنس‌گرای اهل پرو و $0/5 \log_{10}$ در میان زنان آفریقایی کمتر شده است. جالب است که داروی ضد HIV تنوفویر میزان عفونت HSV-2 را در زنان آفریقایی کاهش می‌دهد گرچه هیچ فایده بالینی قابل نشان دادن یا تأثیر ضد ویروسی بر افراد دچار عفونت HSV-2 پایدار در مطالعات ایالات متحده نداشته است. دلیل این عدم تأثیر واضح نیست.

■ پیشگیری

میزان موفقیت تلاش‌هایی که با استفاده از داروهای ضد ویروسی سرکوب‌کننده و / یا برنامه‌های آموزشی، برای کنترل بیماری HSV در سطح جامعه صورت می‌گیرد، محدود است. استفاده از روش‌های ضدبارداری به صورت ایجاد مانع (خصوصاً کاندوم) احتمال سرایت عفونت HSV را به خصوص در دوران دفع بدون علامت ویروس کاهش می‌دهد. در زمان وجود ضایعات ممکن است عفونت HSV از طریق تماس پوست با پوست علیرغم استفاده از کاندوم، انتقال یابد. با این وجود، بر اساس اطلاعات موجود، نشان داده شده است که استفاده مداوم از کاندوم یک راه مؤثر برای کاهش خطر سرایت HSV-2 تناسلی می‌باشد. استفاده درمانی از داروهای ضدویروسی بطور روزانه با والاسیکلوویر می‌تواند اثربخشی درک‌شده ابتلا به HSV-2 (بخصوص در میان زنان مستعد به عفونت) داشته باشد. هیچ بررسی مقایسه‌ای روی اثربخشی والاسیکلوویر در برابر مصرف کاندوم انجام نشده است. اکثر مؤلفان هر دو رویکرد را پیشنهاد می‌کنند. با توجه به نقش HSV-2 در اکتساب و انتقال HIV-1، نیاز مبرمی به واکسن ضد HSV احساس می‌شود.

از بخش عمده‌ای از موارد HSV نوزادی می‌توان از طریق کاهش اکتساب HSV توسط زنان در سه ماهه سوم بارداری، ممانعت به عمل آورد. عفونت HSV نوزادی ممکن است ناشی از اکتساب عفونت مادری در نزدیک زایمان باشد یا اینکه از دوباره فعال شدن عفونت در یک مادر مبتلا در زمان زایمان حاصل

شود. زنان بدون هرپس ژنیتال شناخته شده باید تحت مشاوره درخصوص اجتناب از تماس جنسی واژینال حین سه ماهه سوم با شرکای جنسی که می‌دانند هرپس ژنیتال دارند یا شک به این موضوع دارند، قرار گیرند. بعضی از صاحب‌نظران برای کاهش دوباره فعال شدن HSV-2 در حین زایمان، توصیه به درمان ضدویروسی با آسیکلوویر یا والاسیکلوویر کرده‌اند که در اواخر حاملگی به زنان مبتلا به HSV-2 تجویز شود. اطلاعات کافی برای تأیید تأثیر این رویکرد در دست نیست. حتی با وجود آنکه این رویکرد میزان اعمال سزارین به علت HSV را کاهش می‌دهد اما بخاطر نسبت بالای درمان به پیشگیری، این رویکرد با تردید مواجه شده است.

■ برای مطالعه بیشتر

- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: 2015 Sexually transmitted diseases treatment guidelines. Available at <https://www.cdc.gov/std/tg2015/herpes.htm>.
- JAMES C et al: Herpes simplex virus: Global infection prevalence and incidence estimates, 2016. Bull World Health Organ 98:315, 2020.
- LOOKER KJ et al: Global and regional estimates of the contribution of herpes simplex virus type 2 infection to HIV incidence: A population attributable fraction analysis using published epidemiological data. Lancet Infect Dis 20:240, 2020.
- MAHANT Set al: Neonatal herpes simplex virus infection among Medicaid-enrolled children: 2009-2015. Pediatrics 140:e20183233, 2019.
- YOUSUF W et al: Herpes simplex virus type 1 in Europe: Systematic review, meta-analyses and meta-regressions. BMJ Global Health 5:e002388, 2020.

۱۹۳ عفونت‌های ویروس واریسلا-زوستر

Richard J. Whitley

■ تعریف

ویروس واریسلا زوستر (VZV) عامل دو سندرم بالینی متمایز

نکروز و خونریزی اپیدرم شود. با پیشرفت کامل بیماری، مایع وزیکولر بعلت حضور لکوسیت‌های پلی‌مورفونوکلر، و وجود سلول‌های تخریب شده و فیبرین کدر می‌شود. در نهایت وزیکول یا پاره شده و مایع درونش (که حاوی ویروس عفونی است) آزاد شده یا به تدریج جذب می‌شود.

عفونت راجعه مکانیسم فعالیت مجدد VZV که موجب هرپس زوستر می‌شود، ناشناخته است. احتمالاً ویروس در طی ابتلای بیمار به آبله‌مرغان، گانگلیون ریشه خلفی را آلوده می‌کند و تا زمان فعالیت مجدد در آنها به صورت نهفته باقی می‌ماند. آزمایشات هیستوپاتولوژیک بر روی گانگلیون ریشه خلفی در حین زونا فعال، نشان‌دهنده خونریزی، ادم و ارتشاح لنفوسیتی می‌باشد. ویروس نهفته در گانگلیون‌های حسی (دورسال، جمجمه‌ای و روده‌ای) یافت شده است.

همانندسازی فعال VZV در سایر اعضا، مانند ریه یا مغز می‌تواند در هنگام ابتلا به آبله‌مرغان یا هرپس زوستر اتفاق افتد ولی این پدیده در میزبان با سیستم ایمنی سالم به ندرت رخ می‌دهد. درگیری ریوی با پنومونیت بینایی، ایجاد سلول‌های غول‌آسای چند هسته‌ای، انکلوژیون‌های داخل هسته‌ای و خونریزی ریوی خود را نشان می‌دهد. عفونت CNS منجر به بروز تظاهرات هیستوپاتولوژیک مانند ارتشاح دور عروق می‌شود که این حالت در سرخک و سایر انسفالیت‌های ویروسی نیز دیده می‌شود. نکروز کانونی همورازیک مغز که علامت مشخصه انسفالیت ویروسی هرپس سیمپلکس (HSV) می‌باشد در عفونت VZV ناشایع است.

■ اپیدمیولوژی و تظاهرات بالینی

آبله‌مرغان انسان‌ها تنها مخزن شناخته‌شده VZV هستند. آبله‌مرغان یک بیماری بسیار مسری است که میزان سرایت آن^۲ در افراد مستعد (سرم منفی) حداقل ۹۰٪ می‌باشد. درگیری هر دو جنس و نژادهای مختلف یکسان است. ویروس در جمعیت‌های بزرگ به صورت اندمیک وجود دارد؛ با این وجود در بین افراد مستعد و در طی پیک‌های فصلی، مانند اواخر زمستان

می‌باشد: واریسلا (آبله‌مرغان) و هرپس زوستر (زونا). آبله‌مرغان یک عفونت جهانی و بسیار مسری است و معمولاً یک بیماری خوش‌خیم در اطفال می‌باشد که با پثورات اگزانتمی^۱ وزیکولار مشخص می‌گردد. معمولاً با فعال شدن مجدد VZV نهفته (که غالباً پس از دهه ششم عمر اتفاق می‌افتد)، هرپس زوستر با راش‌های وزیکولار درماتومی همراه با درد شدید تظاهر می‌یابد.

■ اتیولوژی

در اوایل قرن بیستم، شباهتهایی مابین خصوصیات هیستوپاتولوژیک ضایعات پوستی ناشی از آبله‌مرغان و زونا توصیف گردید. ویروس‌های جدا شده از مبتلایان به آبله‌مرغان و زونا تغییرات پاتولوژی مشابهی را در محیط کشت سلولی نشان می‌دهند - خصوصاً از نظر وجود انکلوژیون‌های داخل هسته‌ای ائوزینوفیلیک و سلول‌های غول‌آسای چند هسته‌ای. این یافته‌ها بیانگر شباهت این دو ویروس از لحاظ بیولوژیکی است. آنالیز DNA ویروس با اندونوکلیتازهای قطعه‌بُر در یک بیمار مبتلا به آبله‌مرغان که بعداً مبتلا به زونا شد، تشابه مولکولی این دو ویروس را که باعث تظاهرات بالینی متفاوتی می‌شوند، نشان داد. ویروس واریسلا زوستر (VZV) یکی از اعضای خانواده هرپس ویریده است که دارای مشترکاتی با سایر اعضا می‌باشد، مانند مشخصات ساختمانی از جمله پوشش لیپیدی که نوکلئوکپسید بیست وجهی را احاطه می‌کند، قطر کلی حدود ۱۸۰ تا ۲۰۰ نانومتر و DNA مرکزی دو رشته‌ای که حدود ۱۲۵۰۰۰ جفت باز طول دارد.

■ پاتورنز و پاتولوژی

عفونت اولیه - محتمل‌ترین راه سرایت بیماری از طریق سیستم تنفسی است؛ سپس همانندسازی موضعی ویروس در محل نامشخص (احتمالاً نازوفارنگس) سبب راه یافتن آن به سیستم لنفاتیک / رتیکولاندوتلیال و نهایتاً سبب ایجاد ویرمی می‌شود. ویرمی در بیمار مبتلا به آبله‌مرغان به صورت وجود ضایعات منتشر و پراکنده پوستی نمایان می‌شود که می‌توان آن را با جدا کردن VZV از خون (به ندرت) یا به صورت روتین با پیدا کردن DNA ویروسی در خون یا ضایعات توسط PCR تشخیص داد. وزیکول‌ها کوریوم و درم را درگیر کرده و سبب ایجاد تغییرات دژنراتیو همراه تورم، ایجاد سلول‌های غول‌آسای چند هسته‌ای و انکلوژیون‌های ائوزینوفیلی داخل هسته‌ای می‌شود. عفونت ممکن است عروق خونی پوست را موضعی درگیر کند و منجر به

۱- exanthem: اگزانتم به معنای جوش یا دانه پوستی است در مقابل انانتم که به معنای جوش یا دانه روی سطوح مخاطی است. البته جوشهای آبله‌مرغان ممکن است روی سطوح مخاطی هم ایجاد شوند - مترجم.



شکل ۱-۱۹۳ ضایعات متعدد واریسلا در مراحل مختلف بیماری؛ وزیکول‌ها بر روی زمینهٔ اریتماتو، وزیکول‌های نافدار و دلمه‌ها (Crust).

و اوایل بهار در نواحی معتدل، به صورت اپیدمی درمی‌آید. بخش عظیمی از اطلاعات ما درباره‌ی سیر طبیعی بیماری و بروز آن به قبل از صدور پروانه‌ی واکسن آبله‌مرغان در سال ۱۹۹۵ برمی‌گردد. بچه‌های ۵ تا ۹ ساله بیشتر از همه گرفتار شده و ۵۰٪ از تمام موارد ابتلا را تشکیل می‌دهند. سایر موارد اغلب اطفال سنین ۱ تا ۴ سال و ۱۰ تا ۱۴ سال را شامل می‌شوند. حدود ۱۰٪ از جمعیت ایالات متحده در گروه سنی بالای ۱۵ سال مستعد ابتلا هستند. واکسیناسیون ویروس واریسلا زوستر طی دومین سال زندگی موجب تغییر قابل توجهی در اپیدمیولوژی عفونت گشته است در نتیجه بروز سالانهٔ آبله‌مرغان، بطور چشمگیری کاهش یافته است (همان‌طور که در ادامه بحث شده است).

دوره کمون آبله‌مرغان بین ۱۰ تا ۲۱ روز است اما معمولاً ۱۴ تا ۱۷ روز طول می‌کشد. میزان حمله ثانویه در بین خواهر و برادرهای مستعدی که در یک خانه به سر می‌برند، بین ۷۰ تا ۹۰٪ می‌باشد. بیمار از حدود ۴۸ ساعت قبل از پیدایش بثورات وزیکولر، طی دورهٔ تشکیل وزیکول‌ها (که معمولاً ۴ تا ۵ روز طول می‌کشد) تا زمانی که همه‌ی وزیکول‌ها خشک شوند، ویروس را سرایت می‌دهد.

تظاهرات بالینی آبله‌مرغان عبارت‌اند از: بثورات پوستی، تب خفیف و بی‌حالی، همچنین تعداد کمی از بیماران علائم پیش از بیماری را ۱ تا ۲ روز قبل از بروز ضایعات اگزانتیمی نشان می‌دهند. در بیماران با سیستم ایمنی سالم، آبله مرغان سیر خوش‌خیم دارد به طوری که دوره‌ی بی‌حالی و تب 37.8°C تا 39.4°C ($100-103^{\circ}\text{F}$) ۳ تا ۵ روز می‌باشد. ضایعات پوستی که علامت اصلی بیماری‌اند، عبارت‌اند از: ماکولوپاپول‌ها، وزیکول‌ها و دلمه‌های خشک شده در مراحل مختلف پیشروی بیماری (شکل ۱-۱۹۳، نیز شکل ۳۰-۸۱). این ضایعات طی ساعتها تا روزها از ماکولوپاپول تا وزیکول تکامل می‌یابند، روی تنه و صورت ظاهر شده و سریعاً انتشار می‌یابند تا سایر مناطق بدن را درگیر سازند. اغلب ضایعات کوچک بوده و یک زمینه اریتماتو با قطری بین ۵ تا ۱۰ میلی‌متر دارند. دانه‌های پوستی گسترده در طی ۲ تا ۴ روز در بدن پدیدار می‌شوند. ضایعات را می‌توان روی مخاط حلق و/یا واژن نیز پیدا کرد. شدت آنها از فردی به فرد دیگر متفاوت است. برخی از مبتلایان ضایعات کمی دارند درحالی‌که در سایرین ممکن است تا ۲۰۰۰ ضایعه وجود داشته باشد. بچه‌های کوچکتر وزیکول‌های کمتری نسبت به افراد مسن‌تر دارند. موارد ثانویه و ثالثیه در خانواده‌ها با وزیکول نسبتاً

بیشتری نسبت به موارد اولیه در خانواده همراه هستند. افراد مبتلا به نقص ایمنی - هم کودکان و هم بزرگسالان، خصوصاً بیماران مبتلا به لوسمی - تعداد ضایعات بیشتری (اغلب با زمینه هموراژیک) نسبت به افراد با ایمنی سالم دارند که دیرتر بهبود می‌یابند. همچنین افرادی که سیستم ایمنی آنها تضعیف شده، در معرض خطر بالایی از ابتلا به عوارض احشایی که در ۳۰ تا ۵۰٪ موارد دیده می‌شود، قرار دارند و عوارض فوق در ۱۵٪ از موارد بدون درمان ضدویروسی کشنده می‌باشند.

شایع‌ترین عارضه عفونی واریسلا، اضافه شدن عفونت ثانویه باکتریایی پوست است که این پاتوژن‌های ثانویه معمولاً استرپتوکوک پیورن یا استاف اورئوس شامل سویه‌های مقاوم به متی‌سیلین می‌باشد. عفونت پوست در اثر خراشیدگی ضایعات به علت خاراندن آنها ایجاد می‌شود. رنگ‌آمیزی گرم ضایعات پوستی به کشف علت ضایعاتی که به‌طور غیرمعمول اریتماتو و پوسچوله هستند، کمک‌کننده است.

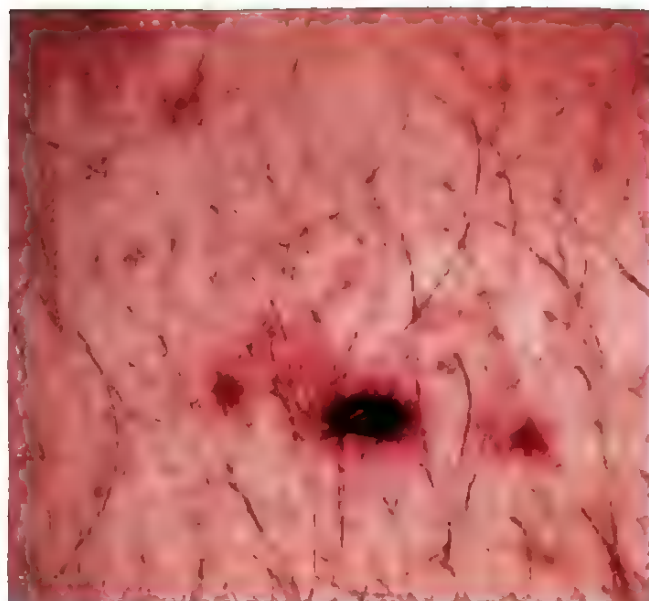
شایع‌ترین مکان درگیری خارج‌جلدی در بچه‌ها، سیستم اعصاب مرکزی است. سندرم آتاکسی حاد مخچه‌ای و التهاب مننژ حدود ۲۱ روز پس از بروز بثورات ایجاد می‌شود و بندرت امکان دارد که در مرحلهٔ قبل از بثورات بروز نماید. در این حالت مایع مغزی نخاعی (CSF) حاوی لنفوسیت و پروتئین بالا

نفريت، آرتریت، تمایل به خونریزی، گلوومرولونفريت حاد و هیپاتیت. درگیری کبد، جدا از سندرم رای همراه با آبله‌مرغان شایع است و معمولاً بدون علامت می‌باشد و با افزایش سطح آنزیم‌های کبدی، خصوصاً آسپاراتات و آلانین آمینوترانسفرازها مشخص می‌شود.

آبله‌مرغان پری‌ناتال زمانی که بیماری ۵ روز قبل از زایمان یا طی ۴۸ ساعت پس از آن در مادر ایجاد شود، با میزان مرگ‌ومیر به میزان ۳۰٪ همراه است. از آنجایی که آنتی‌بادی‌های محافظت‌کننده از طریق جفت به نوزاد نمی‌رسند و خود سیستم ایمنی نوزاد هم نابالغ است، بیماری در این شرایط به شکل غیرمعمول شدید می‌باشد. آبله‌مرغان مادرزادی که تظاهرات بالینی آن شامل هیپوپلازی اندام، ضایعات جوشگاهی در پوست و میکروسفالی در هنگام تولد هستند، بسیار نادر است.

هرپس زوستر^۱ (زونا) هرپس زوستر (زونا)^۲ که یک بیماری تک‌گیر است، از فعالیت مجدد VZV نهفته در گانگلیون ریشه خلفی ناشی می‌شود. بسیاری از بیماران سابقه‌ای از تماس اخیر با افراد مبتلا به عفونت VZV ندارند. هرپس زوستر در هر سنی اتفاق می‌افتد ولی شیوع آن بین افراد در دهه ششم و بالاتر، بیشتر است (۵ تا ۱۰ مورد در هر ۱۰۰۰ نفر). گزارشات اخیر حاکی از آن است که سالانه در ایالات متحده ۱/۲ میلیون نفر به زونا مبتلا می‌شوند. هرپس زوستر راجعه به‌جز در میزبانان مبتلا به ضعف ایمنی، خصوصاً افراد مبتلا به ایدز، بسیار نادر است.

هرپس زوستر با بروز بثورات وزیکولر یک طرفه در یک درماتوم که معمولاً با درد شدیدی همراه است، مشخص می‌شود. درماتوم‌های T3 تا L3 بیش از همه درگیر می‌شوند. اگر شاخه چشمی عصب تری ژرمنال درگیر شود، زوئای چشمی بوجود می‌آید. عواملی که باعث فعالیت مجدد VZV می‌شوند، ناشناخته‌اند. در بچه‌ها معمولاً فعالیت مجدد خوش‌خیم است؛ در حالی که در بالغین به علت درد زیاد ممکن است ناتوان‌کننده باشد. بیماری با درد در درماتوم شروع می‌شود که ممکن است ۴۸ تا ۷۲ ساعت قبل از بروز ضایعات ایجاد شوند؛ راش‌های اریتماتوی ماکولوپاپولر سریعاً به ضایعات وزیکولر تبدیل می‌شوند (شکل ۱۹۳-۲). در میزبان طبیعی تعداد این ضایعات ممکن است اندک باشد و فقط به مدت ۳-۵ روز ادامه به تشکیل شدن دهد. دوره کلی بیماری معمولاً بین ۷ تا ۱۰ روز طول می‌کشد؛ اما ممکن

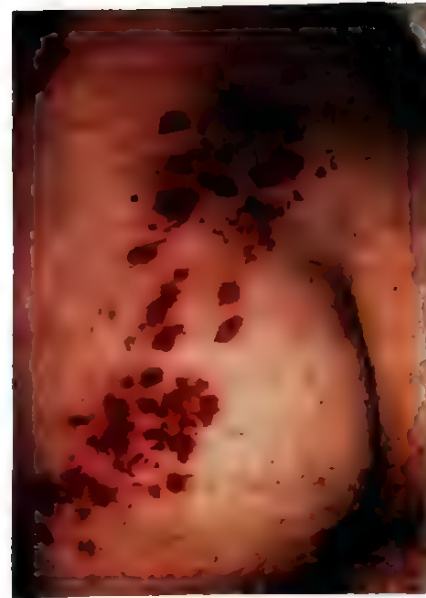


شکل ۲-۱۹۳ نمای نزدیک ضایعات منتشر زوستر (زونا). توجه کنید که ضایعات در مراحل مختلف بروز قرار دارند، از جمله پوستول و دلمه (Crust).

می‌باشد. درگیری CNS از عوارض خوش‌خیم عفونت VZV در اطفال با سیستم ایمنی سالم می‌باشد و معمولاً احتیاج به بستری نمودن در بیمارستان ندارد. منتزیت آسپتیک، انسفالیت، میلیت عرضی و سندرم گیلن‌باره نیز می‌تواند ایجاد شوند. انسفالیت در ۰/۱-۰/۲٪ کودکان مبتلا به آبله‌مرغان گزارش شده است. سندرم رای در کودکانی که همزمان با آسپرین درمان می‌شده‌اند، می‌تواند رخ دهد و بنابراین آسپرین دیگر به کار نمی‌رود. به‌جز درمان حمایتی هیچ درمان مؤثر اختصاصی (مثل تجویز آسیکلوویر) برای بیماران با درگیری CNS مفید نمی‌باشد.

پنومونی واریسلای جدی‌ترین عارضه متعاقب آبله‌مرغان می‌باشد و بیشتر در بالغین ایجاد می‌شود (تا ۲۰٪ موارد) و به خصوص در زنان حامله بسیار شدید است. پنومونی به دلیل VZV معمولاً ۳ تا ۵ روز پس از شروع بیماری ظاهر شده و با تاکی‌پنه، سرفه، تنگی نفس و تب همراه است. سیانوز، درد پلوریتیک قفسه سینه و هموپتیژی نیز شایع‌اند. یافته‌های رادیولوژیک بیماری عبارت‌اند از: انفیلتراسیون ندولر و پنومونیت بینابینی. رفع پنومونیت همزمان با بهبود بثورات پوستی اتفاق می‌افتد؛ با این حال ممکن است که بیماران به مدت چند هفته تب مداوم و عملکرد ریوی مختل داشته باشند.

سایر عوارض آبله‌مرغان عبارت‌اند از: میوکاردیت، ضایعات قرنیه،



شکل ۳-۱۹۳ هرپس زوستر در یک بیمار آلوده به HIV به صورت وزیکول‌های هموراژیک و پوستول بر روی زمینه‌ی اریتماتو که توزیع درماتومی دارند دیده می‌شود.

است ۲ تا ۴ هفته طول کشد تا پوست به حالت طبیعی برگردد. بیماران مبتلا به هرپس زوستر می‌توانند عفونت را به افراد سرم منفی منتقل کنند و ایجاد آبله مرغان نمایند. در تعداد کمی از بیماران درد مشخص لوکالیزه در یک درماتوم همراه با شواهد سرولوژیک مثبت هرپس زوستر بدون وجود ضایعات پوستی دیده می‌شود که به آن هرپس زوستر سینوسی^۱ گفته می‌شود. هنگامی که شاخه‌های عصب تری‌ژمینال درگیر شوند، ضایعات ممکن است روی صورت، درون دهان، درون چشم یا روی زبان ظاهر شوند. معمولاً زونای چشمی بیماری ناتوان‌کننده‌ای است که می‌تواند در صورت عدم درمان با داروهای ضد ویروس به کوری بیانجامد. در سندرم رامزی هانت^۲، درد همراه با وزیکول‌ها در مجرای شنوایی خارجی ظاهر می‌شوند و بیمار حس چشایی خود را در دوسوم قدامی زبان از دست می‌دهد و در همان حال فلج صورتی یک طرفه نیز ایجاد می‌گردد. در این موارد گانگلیون ژنیکولیت شاخه حسی عصب فاسیال درگیر است.

ناتوان‌کننده‌ترین عارضه زونا هم در میزبانی که سیستم ایمنی ضعیف دارد و هم در میزبانی که از نظر سیستم ایمنی طبیعی می‌باشد، درد همراه با نوریت حاد و نورالژی متعاقب هرپس است. در افراد جوان نورالژی متعاقب هرپس ناشایع است؛ اما حداقل ۵۰٪ از بیماران با سن بیش از ۵۰ سال ماه‌ها پس از

بهبودی بیماری پوستی درجاتی درد در درماتوم مربوطه را گزارش می‌کنند. تغییر در حس درماتوم مبتلا به صورت کاهش یا افزایش حس شایع است.

ممکن است پس از زونای موضعی، درگیری CNS رخ دهد. بسیاری از بیماران بدون داشتن علائم تحریک مننژ دچار پلئوسیتوز در CSF و افزایش خفیف در میزان پروتئین آن می‌شوند. علائم مشخصه مننگوانسفالیت علامتدار عبارت‌اند از سردرد، تب، فتوفوبی، مننژیت و استفراغ. یکی از تظاهرات نادر درگیری CNS، آنژیت گرانولوماتو، همراه با همی‌پلژی طرف مقابل است که با آرتروگرافی مغز قابل تشخیص است. میلیت عرضی با یا بدون فلج حرکتی از دیگر تظاهرات بیماری می‌باشد. زونا نیز مانند آبله‌مرغان، در فردی که دچار ضعف سیستم ایمنی است شدیدتر می‌باشد. تشکیل ضایعات تا بیش از یک هفته طول می‌کشد و خشک شدن کامل ضایعات در اغلب بیماران تا سه هفته پس از شروع بیماری کامل نمی‌شود. افراد مبتلا به بیماری هوچکین و لنفوم غیرهوچکین بیش از همه در معرض خطر ابتلا به زونای پیشرونده هستند. انتشار جلدی (شکل ۳-۱۹۳) در تقریباً ۴۰٪ از این بیماران رخ می‌دهد. در بیماران مبتلا به انتشار جلدی، احتمال ابتلا به پنومونیت، مننگوانسفالیت، هپاتیت و سایر عوارض وخیم حدود ۵٪ تا ۱۰٪ افزایش می‌یابد. بااین وجود حتی در بیماران مبتلا به ضعف ایمنی، زونای منتشر به ندرت کشنده است.

بیمارانی که پیوند سلول بنیادی خون‌ساز دریافت کرده‌اند به طور خاص در معرض خطر بالایی از ابتلا به عفونت VZV قرار دارند. ۳۰٪ موارد عفونت با VZV متعاقب پیوند، در عرض یک سال رخ می‌دهد (۵۰٪ این موارد در عرض ۹ ماه رخ می‌دهد)؛ در ۴۵٪ چنین افرادی، بیماری به صورت جلدی یا احشایی منتشر می‌شود. میزان مرگ‌ومیر در این موارد ۱۰٪ می‌باشد. نورالژی متعاقب هرپس، تشکیل اسکار و اضافه شدن عفونت باکتریایی ثانویه بیشتر در مواردی که عفونت VZV در خلال ۹ ماه پس از پیوند رخ می‌دهد، شایع است. در بین بیماران آلوده به ویروس همراهی بیماری پیوند علیه میزبان^۳ شانس انتشار و/یا مرگ را افزایش می‌دهد.

■ تشخیص افتراقی

تشخیص آبله‌مرغان مشکل نیست. به‌ثورات مشخص آبله‌مرغان

1- Zoster sine herpetica

2- Ramsay Hunt

3- graft versus host disease

بوسیله واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز (PCR) امکان‌پذیر است. نمونه‌ها برای کشف VZV DNA توسط PCR عبارتند از ضایعات، خون و بزاق. نتیجه‌گیری سریع را می‌توان با تهیه اسمیر تزانک که از تراشه‌های قاعده‌ی ضایعات برای یافتن سلول‌های غول آسای چند هسته‌ای تهیه می‌شود بدست آورد؛ هرچند حساسیت این روش پایین است (حدود ۶۰٪). تکنولوژی PCR به منظور یافتن DNA ویروس در مایع وزیکول در بسیاری از آزمایشگاه‌های تشخیصی وجود دارد و روش تشخیصی انتخابی شده است. رنگ‌آمیزی ایمونوفلورسانس مستقیم سلول‌های بدست آمده از قاعده ضایعات یا یافتن آنتی‌ژن‌های ویروسی بوسیله سایر بررسی‌ها (مثلاً به روش ایمونوپروکسیداز) نیز کمک‌کننده هستند. شایع‌ترین ابزارهای سرولوژیک کاربردی جهت بررسی ارزیابی پاسخ میزبان عبارت‌اند از: کشف آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های غشای VZV به روش ایمونوفلورسانس، هم‌اگلوتیناسیون چسبندگی ایمنی (immune adherence hemagglutination)، آزمون آنتی‌بادی فلورسنت علیه آنتی‌ژن غشا (FAMA)^۵ و سنجش ایمونوسوربنت مرتبط با آنزیم (ELISA) - آزمونهای FAMA و الایزا حساس‌ترین آنها هستند.

درمان

عفونت‌های ویروس واریسلا - زوستر

درمان طبیی آبله‌مرغان در یک میزبان طبیعی از نظر ایمنی، جهت جلوگیری از عوارض قابل اجتناب این بیماری انجام می‌شود. مشخص است که بهداشت مناسب شامل حمام روزانه مفید می‌باشد. با مراقبت دقیق از پوست، خصوصاً با کوتاه کردن مرتب ناخن‌ها می‌توان از عفونت‌های ثانویه پوست پیشگیری نمود. می‌توان خارش را توسط پانسمانهای موضعی یا تجویز داروهای ضد خارش تقلیل داد. برای کاهش خارش، حمام گرفتن با آب ولرم و پانسمان مرطوب بهتر از محلول‌های خشک‌کننده هستند. به دلیل ارتباط بین تجویز اسپرین و سندرم رای در کودکان مبتلا به آبله‌مرغان

و سابقه تماس اخیر با بیمار مبتلا به این بیماری، پزشک را به سرعت به سمت تشخیص صحیح راهنمایی می‌کنند. سایر عفونت‌های ویروسی که ممکن است علائم آبله‌مرغان را تقلید کنند عبارت‌اند از عفونت هرپس سیمپلکس منتشر در بیماران مبتلا به درمانیت آتوپیک و ضایعات وزیکولوپاپولر منتشر که در برخی موارد مرتبط با عفونت کوکساکسی ویروس، اکوویروس یا سرخک آتیبیک هستند. با این وجود این بثورات بیشتر morbiliform^۱ هستند و یک بخش هموارژیک دارند به جای آنکه وزیکولار یا وزیکولوپوسچولار باشند. آبله ریکتزایی^۲ (فصل ۱۸۷) نیز گاهی اوقات با آبله‌مرغان اشتباهی می‌شود؛ اما این بیماری را می‌توان به راحتی با یافتن لکه پیشاهنگ^۳ در محل گزش مایت^۴ و سردرد بارزتر آن تشخیص داد. آزمایشات سرولوژیک نیز برای افتراق آبله ریکتزایی از آبله‌مرغان مفیدند و می‌توانند حساسیت بالغینی را که در مورد سابقه آبله‌مرغان خود شک دارند، تأیید کنند. آبله میمونی را در مسافران که از مناطق اندمیک برمی‌گردند باید مورد توجه قرار داد (فصل ۱۹۶). اخیراً نگرانی در مورد آبله افزایش یافته است که علت آن تهدید ناشی از بیوتروویسم است (فصل ۵۳). ضایعات آبله بزرگتر از آبله مرغان هستند و همگی در هر زمانی که بررسی شوند، در یک مرحله یکسان از بیماری قرار دارند.

ضایعات وزیکولر یک طرفه که به صورت درماتومی می‌باشند، سریعاً منجر به تشخیص هرپس زوستر می‌شوند هرچندکه موارد زونای بلون بثورات پوستی هم گزارش شده است. عفونت‌های ناشی از ویروس هرپس سیمپلکس و کوکساکسی ویروس هر دو می‌توانند ضایعات وزیکولر درماتومی ایجاد کنند. تست‌های تکمیلی تشخیصی ویروس‌شناسی و رنگ‌آمیزی فلورسنت ضایعات پوستی با استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال برای کسب اطمینان از صحت تشخیص کمک‌کننده هستند. در مرحله پیش‌درآمد (prodromal) هرپس زوستر، تشخیص بسیار مشکل بوده و فقط پس از بروز ضایعات یا بوسیله تست‌های سرولوژیک گذشته‌نگر امکان‌پذیر است.

■ یافته‌های آزمایشگاهی

تشخیص قطعی فقط از طریق جداسازی VZV در محیط کشت بافتی، مشاهده یا تغییر سرمی یا مشاهده افزایش تیتراژ آنتی‌بادی به میزان چهار برابر یا بیشتر در نمونه‌های سرمی بین مراحل حاد و نقاهت بیماری یا شناسایی DNA واریسلازوستر ویروس

۱- morbili به معنای سرخک است شبیه دانه‌های سرخک. مترجم.

2- Rickettsialpox

3- herald spot

4- mite

5- Fluorescent antibody to membrane antigen

از تجویز آسپرین در این بیماران باید اجتناب کرد. درمان با آسیکلوویر (۸۰۰ mg خوراکی ۵ بار در روز)، والاسیکلوویر (۱ گرم سه مرتبه در روز) یا فامسیکلوویر (۲۵۰ میلی‌گرم سه مرتبه در روز) به مدت ۵-۷ روز برای نوجوانان و بالغینی که از آبله‌مرغان آنها ۲۴ ساعت یا کمتر گذشته توصیه می‌شود. (والاسیکلوویر برای استفاده‌ی کودکان و نوجوانان تصویب شده است، اما مصرف فامسیکلوویر تنها توصیه شده و برای واریسلا تصویب نشده است). در اطفال کوچکتر از ۱۲ سال اگر در مراحل اول بیماری (قبل از ۲۴ ساعت) درمان با آسیکلوویر با دوز ۲۰ mg/kg هر ۶ ساعت، آغاز شود می‌تواند سودمند باشد. مزایای داروهای نسل دوم یعنی والاسیکلوویر و فامسیکلوویر (یعنی فارماکوکینتیک) در فصل ۱۹۱ توصیف شده است.

محلول‌های استات آلومینیم در درمان زونا هم تسکین‌بخش و هم تمیزکننده‌اند. در بیماران مبتلا به هرپس زوستر درمان ضد ویروسی خوراکی مفید است زیرا آنگونه که معلوم است درمان با آسیکلوویر، والاسیکلوویر یا فامسیکلوویر سبب تسریع بهبود ضایعات و کاهش درد ضایعات ناشی از زوستر می‌شود. آسیکلوویر به میزان ۸۰۰ mg ۵ بار در روز به مدت ۷ تا ۱۰ روز توصیه می‌شود. با این حال، والاسیکلوویر و فامسیکلوویر از لحاظ فارماکوکینتیک و فارماکودینامیکی برتراند و در مصرف ارجحیت دارند. فامسیکلوویر که پیش‌داری پنیسیکلوویر است، حداقل به میزان آسیکلوویر و شاید حتی بیشتر از آن مؤثر می‌باشد؛ دوز دارو ۵۰۰ mg خوراکی ۳ بار در روز به مدت ۷ روز می‌باشد. والاسیکلوویر که پیش‌داری آسیکلوویر است در مقایسه با آسیکلوویر باعث می‌شود که ضایعات زودتر ترمیم شوند و درد ناشی از زوستر سریعتر بهبود یابد. دوز مصرف دارو ۱۶ خوراکی ۳ بار در روز به مدت ۵ تا ۷ روز است. فامسیکلوویر و والاسیکلوویر هر دو از نظر کمتر بودن دفعات مصرف نسبت به آسیکلوویر برتری دارند. هر سه‌ی این داروها امروزه به صورت محصولات ژنریک تولید می‌شوند.

در یک فرد مبتلا به ضعف ایمنی شدید (مثلاً دریافت‌کنندگان پیوند عضو، بیماران مبتلا به بدخیمی‌های لنفوپرولیفراتیو) هم آبله‌مرغان و هم زونا (شامل بیماری منتشر) باید حداقل در ابتدا، به وسیله آسیکلوویر داخل وریدی درمان شود. این دارو احتمال ایجاد عوارض احشایی

را کاهش می‌دهد ولی تأثیری روی بهبود ضایعات پوستی یا درد ندارد. دوز دارو ۱۰ mg به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، هر ۸ ساعت و به مدت ۷ روز می‌باشد. به نظر می‌رسد در افراد کم خطر مبتلا به ضعف ایمنی درمان خوراکی با والاسیکلوویر یا فامسیکلوویر مفید باشد. بهتر است در صورت امکان پذیر بودن از نظر طبی، همزمان با تجویز داخل وریدی آسیکلوویر، کوشش شود که درمان سرکوب‌کننده ایمنی در این افراد کاهش یابد.

بیماران مبتلا به پنومونی واریسلای معمولاً به حمایت تنفسی نیاز دارند. بیماران مبتلا به زونا‌ی چشمی باید سریعاً به چشم پزشکی ارجاع گردند. درمان در این حالت شامل تجویز مسکن برای درد شدید و استفاده از آتروپین می‌باشد. آسیکلوویر، والاسیکلوویر و فامسیکلوویر سبب تسریع در بهبودی می‌شوند. تصمیم‌گیری پیرامون مصرف گلوکوکورتیکوئیدها بر عهده چشم‌پزشک است.

درمان نوریت حاد و/یا نورالژی متعاقب هرپس^۱ مشکل است. علاوه بر درمان حساب شده با مسکن‌ها اعم از مخدر یا غیرمخدر، گزارش شده که داروهایی نظیر گاباپنتین^۲، پرگالین، آمی‌تریپتیلین هیدروکلراید، برچسپهای لیدوکائین و فلوئنازین هیدروکلراید نیز برای تسکین درد مؤثر بوده‌اند. در یک مطالعه، تجویز گلوکوکورتیکوئیدها در مراحل اولیه زونا‌ی موضعی سبب تسریع چشمگیری در بهبود کیفیت زندگی بیماران گردید به‌طوری‌که سریعتر به فعالیت‌های روزمره خود بازگشتند و داروهای مسکن را قطع کردند. دوز پردنیزون خوراکی ۶۰ mg در روز طی روزهای ۱ تا ۷، ۳۰ mg در روز طی روزهای ۸ تا ۱۴، و ۱۵ mg در روز طی روزهای در زمان تظاهر ۱۵ تا ۲۱ می‌باشد. این شیوه‌ها فقط برای بیماران مسن سالمی مناسب است که درد متوسط یا شدید در زمان تظاهر داشته باشند. بیماران مبتلا به استئوپروز، دیابت شیرین، گلیکوزوری یا فشارخون بالا ممکن است کاندیدهای مناسبی برای این درمان نباشند. گلوکوکورتیکوئیدها را نباید بدون مصرف همزمان داروهای ضدویروسی تجویز نمود.

پیشگیری

برای پیشگیری از عفونت VZV از سه روش استفاده می‌شود.

1- postherpetic neuralgia

2- gabapentin

مؤثر است. موارد بروز ناگهانی خفیف هستند و ممکن است در اثر فعالیت ویروس واکسن در افراد مستعد ایجاد شوند. واکسیناسیون کودکان در سرتاسر دنیا موجب کاهش بروز آبله مرغان در جوامع شده است. به علاوه غیرفعال سازی ویروس واکسن به طور چشمگیری موجب کاهش وقوع هرپس زوستر پس از پیوند سلول بنیادی^۱ خون ساز می شود.

در افراد بالای ۵۰ سال، تجویز یک واکسن زونا در حال حاضر در ایالات متحده انجام می شود و اسم آن Shingrix می باشد. یک واکسن زیر واحد (HZ/ SU) است که شامل VZV گلیکوپروتئین E و ادجوانت ASO1B می باشد. یک مطالعه تصادفی شده با کنترل دارونما دو دوز واکسن یا دارونما را با فاصله یک ماه به ۱۵۴۱۱ فرد که سن ۵۰ سال یا بیشتر داشتند تجویز نمود. کارایی کلی واکسن برای پیشگیری از ویروس هرپس زوستر ۹۷/۲٪ (۹۵٪ فاصله اطمینان، ۹۳/۷-۹۹/۰) بود. واکنش در محل تزریق و واکنش سیستمیک در دریافت کنندگان واکسن شایع تر بود، ولی نسبت افرادی که عوارض جانبی جدی داشتند در هر دو گروه واکسن و دارونما مشابه بود. براساس توصیه «کمیته مشاوره ای فعالیت های ایمن سازی» افراد در این گروه سنی به منظور کاهش میزان زونا و شدت نورالژی متعاقب هرپس، این واکسن را دریافت کنند. این نکته قابل توجه است که ایمنی زایی واکسن در طی زمان کاهش می یابد و ارزیابی مجدد توصیه های فعلی یا استفاده از واکسن غیرفعال امیدوارکننده در حال ساخت مورد نیاز خواهد بود.

راه دوم، تجویز ایمون گلوبولین واریسلزوستر (VZIG) به افراد مستعدی است که در معرض خطر بروز عوارض واریسل هستند و تماس قابل توجهی نیز داشته اند. این فرآورده باید در عرض ۹۶ ساعت (ترجیحاً طی ۷۲ ساعت) پس از تماس تجویز گردد. ولی ممکن است تا ۱۰ روز با کارایی مشابه به کار رود. اندیکاسیون های تجویز VZIG در جدول ۱-۱۹۳ آورده شده است، که از کتاب قرمز آکادمی اطفال امریکا اقتباس شده است.

و در نهایت درمان ضدویروسی نیز می تواند به عنوان پروفیلاکسی در افرادی که در معرض خطر بالایی هستند ولی شرایط دریافت واکسن را ندارند یا بیش از ۹۶ ساعت از تماس مستقیم آنها گذشته بکار رود. درحالی که در مطالعات اولیه از آسیکلوویر استفاده شده است ولی منفعت مشابهی از مصرف والا سیکلوویر یا فامسیکلوویر، قابل پیش بینی خواهد بود. درمان

جدول ۱-۱۹۳. توصیه هایی برای تجویز VZIG معیارهای تماسی

۱. تماس با فرد مبتلا به آبله مرغان یا زونا
- a. تماس خانگی: هم خانه بودن
- b. همبازی بودن: بازی در محیط سربسته به صورت رودرو
- c. بیمارستان
- آبله مرغان: اتاق ۲ تا ۴ تخته یا تخت های مجاور در بخش های بزرگ، تماس رودرو با پرسنل یا بیماران آلوده، ملاقات با فرد مشکوک به آلودگی مسری.
- زونا: تماس نزدیک (نظیر لمس یا درآغوش گرفتن) با فرد مشکوک به آلودگی مسری.
- d. نوزاد تازه متولد شده: شروع آبله مرغان در مادر، ۵ روز یا کمتر قبل از زایمان یا ۴۸ ساعت یا کمتر پس از زایمان؛ در صورتی که مادر به زونا مبتلا باشد VZIG اندیکاسیون ندارد.

۲. بیماران باید هر چه سریعتر VZIG دریافت کنند ولی نباید بیش از ۹۶ ساعت از تماس گذشته باشد.

کاندیدها (در صورتی که تماس قابل توجهی داشته باشند) شامل:

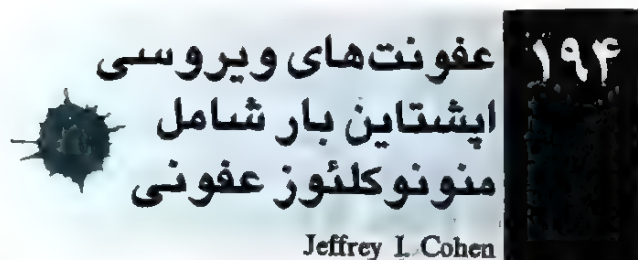
۱. کودکان مستعد مبتلا به ضعف ایمنی بدون سابقه آبله مرغان یا ایمنی سازی در مقابل آبله مرغان
۲. زنان باردار مستعد عفونت
۳. نوزادان تازه متولد شده که مادرشان در عرض ۵ روز قبل یا در طول ۴۸ ساعت بعد از زایمان دچار آبله مرغان شده باشد.
۴. نوزادان نارس بستری در بیمارستان (۲۸ هفته حاملگی یا بیشتر) که مادرشان تاریخچه قابل اعتمادی از آبله مرغان یا شواهد سرولوژیک مبنی بر محافظت در برابر واریسل ندارد.
۵. نوزادان نارس بستری در بیمارستان (کمتر از ۲۸ هفته حاملگی یا وزن زمان تولد کمتر یا مساوی ۱۰۰۰g) بدون توجه به تاریخچه واریسلای مادر یا وضعیت سرولوژیک مربوط به VZV

نخست استفاده از واکسن واریسلای زنده ضعیف شده (Okazaki) که در تمامی کودکان بالای یک سال (تا ۱۲ سالگی) که تاکنون آبله مرغان نگرفته اند و بالغینی که از نظر سرم منفی بودن VZV شناخته شده هستند، توصیه می گردد. در تمامی بچه ها دو دوز واکسن توصیه می شود: دوز اولیه در ۱۵-۱۲ ماهگی و دومی در حدود ۴-۶ سالگی. افرادی که سرولوژی منفی از نظر VZV داشته و سن بزرگتر از ۱۳ سال دارند باید دو دوز واکسن را با فاصله زمانی حداقل یک ماه دریافت کنند. واکسن هم امن و هم

SHAW J, GERSHON AA: Varicella virus vaccination in the United States. *Viral Immunol* 31:96, 2018.

WILLIS ED et al: Herpes zoster vaccine live: A 10 year review of post-marketing safety experience. *Vaccine* 35:7231, 2017.

WUTZLER Pet al: the global experience. *Expert Varicella vaccination Rev Vaccines* 16:833, 2017.



■ تعریف

ویروس اپشتاین بار (EBV) عامل منونوکلئوز عفونی (IM) هتروفیل مثبت است که با تب، گلودرد، لنفادنوپاتی و لنفوسیتوز آتیبیک مشخص می‌شود. EBV همچنین با چندین تومور شامل کارسینوم نازوفارنکس و معده، لنفوم بورکیت، لنفوم هوچکین، لنفوم سلول T و (در بیماران مبتلا به ضعف ایمنی) لنفوم سلول B و تومورهای عضله صاف ارتباط دارد. این ویروس، جزو خانواده هرپس ویریده است. دو گونه EBV که در طبیعت انتشار گسترده‌ای دارند توسط روش‌های سرولوژیک معمول قابل تمایز نیستند.

■ اپیدمیولوژی

عفونت‌های EBV در سراسر دنیا رخ می‌دهند. بیشترین شیوع آنها در اوایل کودکی می‌باشد، و پیک دوم در اواخر نوجوانی است. تا سن بزرگسالی بیش از ۹۰٪ افراد به این ویروس آلوده شده‌اند و دارای آنتی‌بادی‌های ضدویروس هستند. منونوکلئوز عفونی معمولاً بیماری بالغین جوان است. در گروه‌های پایین از نظر اجتماعی اقتصادی و در جوامعی که استانداردهای بهداشتی پایین‌تری دارند (مانند کشورهای در حال توسعه)، EBV بچه‌ها را در سنین پایین‌تری مبتلا می‌کند و بیماری IM شایع نیست. در مناطقی که از استاندارد بهداشتی بالاتری برخوردارند عفونت با EBV اغلب تا دوران بزرگسالی به تأخیر می‌افتد و IM شایع‌تر است.

EBV از طریق تماس با ترشحات دهانی انتقال می‌یابد.

۷ روز پس از تماس زیاد صورت می‌گیرد. در این زمان میزبان در اواسط دوره کمون است. این روش حتی اگر کاملاً از بیماری پیشگیری بعمل نیامورد ولی موجب کاهش قابل توجهی در شدت بیماری می‌شود.

■ برای مطالعه بیشتر

ARVIN A: Aging, immunity, and the varicella-zoster virus. *N Engl J Med* 352:2266, 2005.

COHENJI: A new vaccine to prevent herpes zoster. *N Engl J Med* 2149:372, 2015.

GERSHON AA et al: Varicella zoster virus infection. *Nat Rev Dis Primers* 1:15016, 2015.

GNANNJW, WHITLEY RJ: Herpes zoster. *N Engl J Med* 347:340, 2002.

HATA A et al: Use of an inactivated varicella vaccine in recipients of hematopoietic-cell transplants. *N Engl J Med* 347:26, 2002.

KIMBERLIN DW, WHITLEY RJ. Varicella-zoster vaccine for the prevention of herpes zoster. *N Engl J Med* 356:1338, 2007.

LAI H et al: Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* 372:2087, 2015.

LEVIN MJ et al: Varicella zoster immune globulin (VARIZIG) administration up to 10 days after varicella exposure in pregnant women, immunocompromised participants, and infants: Varicella outcomes and safety results from a large, open-label, expanded access program. *PLoS One* 14:e0217749, 2019.

MORRISON VA et al: Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. *Clin Infect Dis* 60:900, 2015.

NGUYEN HQ et al: Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. *N Engl J Med* 352:450, 2005.

OXMANMN et al: A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 352:2271, 2005.

SEWARD JF et al: Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. *JAMA* 287:606, 2002.

SEWARD JF et al: Contagiousness of varicella in vaccinated cases: A household contact study. *JAMA* 292:704, 2004.

آزمایشگاه سلول‌های B بوسیله EBV آلوده می‌شوند، تغییر شکل داده و به صورت نامحدودی تکثیر می‌یابند. در طی عفونت نهفته سلول‌های B، در آزمایشگاه آنتی‌ژن‌های هسته‌ای (EBNAs) EBV، پروتئین‌های غشایی نهفته (LMPs) و میکرو RNAهای متعدد، و RNAهای کوچک EBV (EBERs) آشکار می‌شوند. سلول‌های B تغییر شکل یافته با EBV ایمنوگلوبولین ترشح می‌کنند؛ فقط درصد کمی از این سلول‌ها ویروس تولید می‌کنند.

در کنترل عفونت EBV ایمنی سلولی مهم‌تر از ایمنی هومورال می‌باشد. در فاز اولیه عفونت، سلول‌های T سرکوب‌گر^۱، سلول‌های کشنده طبیعی (NK)^۲ و سلول‌های T سیتوتوکسیک غیراختصاصی در کنترل تکثیر سلول‌های B آلوده به EBV مهم هستند. میزان شاخص‌های فعالیت سلول‌های T و اینترفرون γ (IFN- γ) سرم نیز افزایش می‌یابد. بعدها در طی عفونت، سلول‌های T سیتوتوکسیک محدود به HLA^۳ ایجاد می‌شوند که قادرند EBNAs و پروتئین‌های غشایی نهفته (LMPs) را شناسایی کرده و سلول‌های آلوده به EBV را نابود کنند.

اگر ایمنی وابسته به سلول‌های T نقص داشته باشد، ممکن است سلول‌های B آلوده به EBV شروع به تکثیر کنند. هنگامی که EBV با لنفوم در افراد با ایمنی سالم همراه شود، تکثیر القا شده توسط ویروس یک مرحله از روند چند مرحله‌ای تغییر شکل نئوپلاستیک می‌باشد. در بسیاری از تومورهای که حاوی EBV هستند، LMP-1 به تقلید از اعضای خانواده گیرنده فاکتور نکروز دهنده توموری (نظیر CD40) سیگنال‌های رشد و تکثیر را صادر می‌کند.

■ تظاهرات بالینی

علائم و نشانه‌ها اکثر عفونت‌های EBV در شیرخواران و اطفال بدون علامت بوده یا به صورت فارنژیت خفیف همراه با تونسیلیت یا بدون آن ظاهر می‌کنند. برعکس در بالغین حدود ۷۵٪ عفونت‌ها به صورت IM بروز می‌کنند. بیماری IM در افراد مسن اغلب با علائم غیراختصاصی مانند تب طول کشیده، خستگی، درد ماهیچه و ناخوشی بروز می‌کند. برعکس، در این افراد فارنژیت، لنفادنوپاتی، اسپلنومگالی و لنفوسیت‌های آتیپیک نسبتاً نادر است.

دوره کمون منونوکلئوز عفونی (IM) در بالغین جوان حدود ۴ تا ۶ هفته است. علائم پیش‌درآمد این بیماری عبارت‌اند از

انتقال ویروس غالباً از بالغین بدون علامت به شیرخواران و بین نوجوانان از طریق انتقال بزاق در طی بوسیدن صورت می‌گیرد. انتقال از طریق تماس‌های کمتر دوستانه نادر است. EBV از طریق انتقال خون و پیوند مغزاستخوان نیز منتقل شده است. بیش از ۹۰٪ افرادی که از نظر سرمی مثبت هستند اما علامتی ندارند، ویروس را از طریق ترشحات اوروفارنکس دفع می‌کنند. دفع ویروس در بین افراد با ضعف ایمنی و آنهایی که بیماری IM دارند، بیشتر است.

■ پاتورژن

EBV توسط ترشحات بزاقی انتقال می‌یابد. ویروس، اپیتلیوم اوروفارنکس و غدد بزاقی را آلوده کرده و از طریق این سلول‌ها دفع می‌شود. درحالی‌که لنفوسیت‌های B ممکن است پس از تماس با سلول‌های اپی‌تلیال آلوده شوند، مطالعات نشان داده‌اند که لنفوسیت‌های موجود در کریپت‌های لوزه‌ها می‌توانند مستقیماً آلوده شوند. سپس ویروس از طریق جریان خون منتشر می‌شود. تکثیر و رشد سلول‌های B آلوده به EBV به همراه سلول‌های T فعال سبب بزرگی نسوج لنفاوی در حین IM می‌شود. فعالیت پلی‌کلونال لنفوسیت‌های B منجر به تولید آنتی‌بادی‌ها علیه سلول میزبان و پروتئین‌های ویروسی می‌شود. در طی فاز حاد IM، از هر ۱۰۰ سلول B در خون محیطی حداکثر یکی به EBV آلوده است؛ در حالی‌که پس از بهبود، این میزان به ۵۰ - ۱ سلول در هر یک میلیون سلول B می‌رسد. در حین ابتلا به IM، نسبت سلول‌های T CD4⁺/CD8⁺ معکوس می‌شود. درصد سلول‌های T CD4⁺ کاهش می‌یابد، در حالی که تجمع کلونال وسیعی از سلول‌های T CD8⁺ یافت می‌شود؛ تا ۴۰٪ از سلول‌های T CD8⁺ مستقیماً در طی عفونت حاد علیه آنتی‌ژن‌های EBV عمل می‌کنند. سلول‌های B خاطره‌ای مخزن EBV در بدن هستند، نه سلول‌های اپی‌تلیال. وقتی بیمار با آسیکلوویر درمان می‌شود، دفع EBV از اوروفارنکس متوقف می‌شود اما خود ویروس در سلول‌های B باقی می‌ماند.

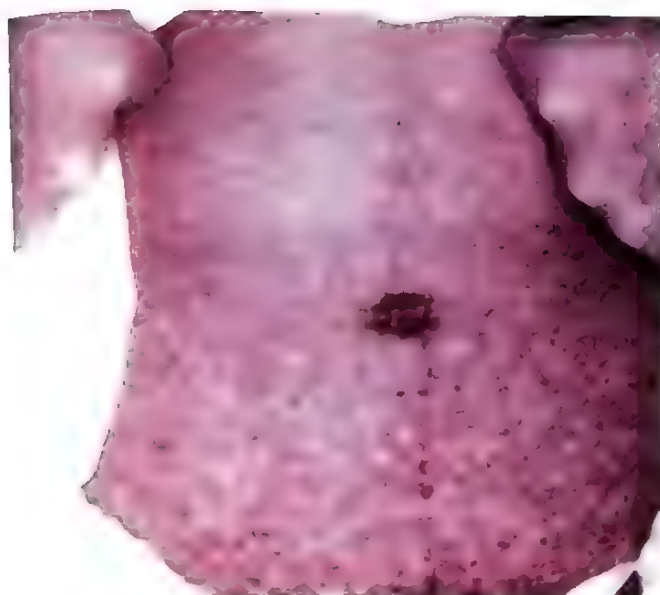
گیرنده EBV (CD21) که در سطح سلول‌های B وجود دارد، گیرنده جزء C3d کمپلمان نیز هست. گیرنده دیگر (CD35) EBV بر سلول‌های B به CD21 متصل می‌شود. آنتی‌ژن لکوسیت انسان کلاس II به عنوان یک کورسپتور برای ورود EBV به درون سلول‌های B عمل می‌کند. عفونت سلول‌های اپی‌تلیال با EBV از طریق اتصال ویروس به آفرین^۱ A2 رخ داده و منجر به تکثیر ویروس و تولید ویریون می‌گردد. وقتی که در محیط

1- ephrin

2- suppressor T cells

3- Natural Killer Cells

4- Human leukocyte antigen



شکل ۱-۱۹۴ راش در بیمار مبتلا به منونوکلئوز عفونی ناشی از ویروس اِشْتِین‌بار.

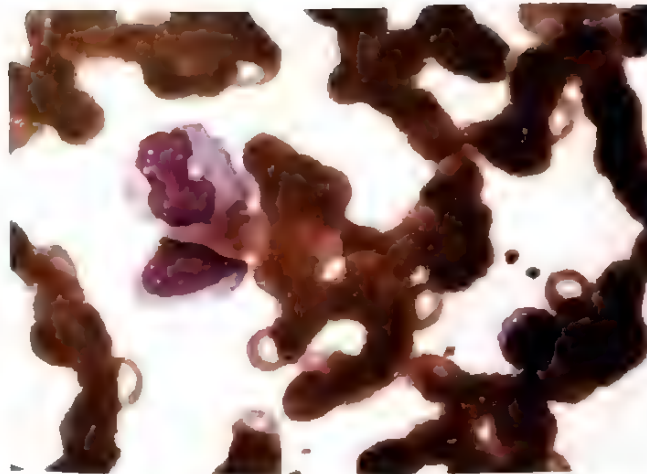
مطالعات قبلی گزارش کرده‌اند که در بسیاری از بیمارانی که با مشتقات پنی‌سیلین درمان می‌شوند، راش‌های ماکولر بوجود می‌آید؛ این راش‌های مرتبط با پنی‌سیلین نشانگر واکنش‌های زیان‌آور بعدی به پنی‌سیلین نیستند. مطالعات جدیدتر نشان داده‌اند که راش‌های همراه با EBV، ممکن است با تواتر مشابه در افراد در معرض مشتقات پنی‌سیلین و افرادی که این داروها را مصرف نمی‌کنند، رخ دهد. اریتم نودوزوم (شکل ۳۹-۱) و اریتم مولتی‌فرم (شکل ۲۴-۱) نیز دیده شده‌اند (فصل ۵۸). شدت بیماری با سطح سلول‌های $CD8^+ T$ و DNA ویروس اِشْتِین‌بار در خون ارتباط دارد. در بسیاری از بیماران علائم ۲ تا ۴ هفته طول می‌کشد، اما تقریباً ۱۰٪ بیماران خستگی دارند که ۶ ماه یا بیش‌تر طول می‌کشد.

یافته‌های آزمایشگاهی تعداد گلبول‌های سفید معمولاً افزایش یافته و در طی هفته دوم یا سوم بیماری به حداکثر خود (بین ۱۰ هزار تا ۲۰ هزار در میکرولیتر) می‌رسد. لنفوسیتوز معمولاً قابل توجه است که بیش از ۱۰٪ آن را لنفوسیت‌های آتیپیک تشکیل می‌دهند. سلول‌های نامبرده لنفوسیت‌های بزرگ شده‌ای هستند که سیتوپلاسم زیاد، واکوئل و غشای سلولی کنگره‌ای دارند (شکل ۲-۱۹۴). سلول‌های $CD8^+ T$ در بین

جدول ۱-۱۹۴. علائم و نشانه‌های منونوکلئوز عفونی

علائم	تظاهرات بالینی	میانۀ درصد بیماران (طیف)
گلودرد		۷۵ (۵۰-۸۷)
بی‌حالی		۴۷ (۴۲-۷۶)
سردرد		۳۸ (۲۲-۶۷)
درد شکمی، تهوع یا استفراغ		۱۷ (۵-۲۵)
لرز		۱۰ (۹-۱۱)
نشانه‌ها		
لنفادنوپاتی		۹۵ (۸۳-۱۰۰)
تب		۹۳ (۶۰-۱۰۰)
فارنژیت یا تونسیلیت		۸۲ (۶۸-۹۰)
اسپلنومگالی		۵۱ (۴۳-۶۴)
هپاتومگالی		۱۱ (۶-۱۵)
راش		۱۰ (۰-۲۵)
ادم دور چشم		۱۳ (۲-۳۴)
انانتم کامی		۷ (۳-۱۳)
زردی		۵ (۲-۱۰)

خستگی، بی‌حالی و درد عضلانی که ممکن است ۱ تا ۲ هفته قبل از بروز تب، گلودرد و لنفادنوپاتی دوام داشته باشد. تب معمولاً خفیف بوده و شایع‌ترین زمان آن طی دو هفته اول بیماری است؛ با این وجود ممکن است تا بیش از یک ماه نیز طول بکشد. علائم و نشانه‌های شایع همراه با میزان وقوعشان در جدول ۱-۱۹۴ آورده شده‌اند. بیشترین میزان لنفادنوپاتی و فارنژیت در طی ۲ هفته اول بیماری است، درحالی‌که اسپلنومگالی در هفته دوم و سوم بیشتر دیده می‌شود. لنفادنوپاتی اکثراً در زنجیره خلفی گردن اتفاق می‌افتد ولی ممکن است ژنرالیزه نیز باشد. غدد لنفاوی بزرگ شده اغلب در لمس حساس و قرینه هستند ولی در جای خود چسبندگی ندارند. فارنژیت که اغلب بارزترین علامت است، می‌تواند با بزرگی لوزه‌ها همراه با آگزودایی که شبیه آگزودای فارنژیت استرپتوکوکی است، همراه باشد. در حدود ۵٪ بیماران راش‌های پاپولر یا موربیلی‌فرم (سرخک مانند)^۱ نیز دیده می‌شوند که این راش‌ها معمولاً روی بازوها یا تنه ایجاد می‌شوند (شکل ۱-۱۹۴).



شکل ۲-۱۹۴ لنفوسیت‌های آتیپیک در یک بیمار مبتلا به منونوکلئوز عفونی ناشی از ویروس ابشتین بار.

لنفوسیت‌های آتیپیک فراوان‌ترند. نوتروپنی و ترمبوسیتوپنی خفیف در خلال ماه اول بیماری شایع است. عملکرد کبدی در بیش از ۹۰٪ بیماران غیرطبیعی است. سطح سرمی آلکالین فسفاتاز و آمینوترانسفرازها معمولاً کمی افزایش دارد. در حدود ۴۰٪ موارد غلظت سرمی بیلی روبین افزایش می‌یابد.

عوارض اکثر موارد IM خودبخود بهبود می‌یابند. مرگ خیلی نادر بوده و در صورت وقوع بیشتر به علت عوارض سیستم عصبی مرکزی (CNS)، پارگی طحال، انسداد راه‌های هوایی فوقانی یا عفونت ثانویه باکتریایی است.

معمولاً عوارض CNS زمانی که ایجاد گردند در خلال ۲ هفته اول عفونت EBV بروز می‌کنند؛ در برخی بیماران، خصوصاً بچه‌ها، این عوارض تنها تظاهرات بالینی عفونت حاد هستند. آنتی‌بادی‌های هتروفیل و لنفوسیت‌های آتیپیک ممکن است وجود نداشته باشند. مننژیت و انسفالیت شایع‌ترین اختلالات عصبی این بیماری هستند که ممکن است با سردرد، مننژیسم یا آتاکسی مخچه‌ای تظاهر نمایند. همی‌پلژی حاد و سایکوز نیز گزارش شده است. مایع مغزی نخاعی (CSF) عمدتاً حاوی لنفوسیت است که گاهی لنفوسیت آتیپیک نیز در میان آنان دیده می‌شود. بسیاری از بیماران بدون باقی ماندن عوارض عصبی بهبود می‌یابند. عفونت حاد EBV با فلج اعصاب مغزی (خصوصاً عصب ۷)، سندرم گیلن باره، میلیت عرضی حاد و نوریت محیطی همراه است.

در نزدیک به ۲٪ از موارد، آنتی‌همولیتیک اتوایمیون در طی ۲ هفته اول رخ می‌دهد. در بیشتر موارد، آنتی تست کومبس مثبت است و آگلوتینین‌های سرد معطوف به آنتی‌ژن گلبول قرمز خون می‌باشند. اغلب بیماران مبتلا به همولیز، آنتی خفیفی دارند که یک تا دو ماه طول می‌کشد، اما برخی بیماران به بیماری شدید همراه با هموگلوبینوری و زردی مبتلا می‌شوند. پاسخ‌های غیراختصاصی آنتی‌بادی همچنین ممکن است شامل فاکتور روماتوئیدی، آنتی‌بادی‌های ضدهسته‌ای، آنتی‌بادی‌های ضدعضلات صاف، آنتی‌بادی‌های ضدپلاکت و کرایوگلوبین‌ها نیز گردد. به دنبال IM آپلازی گلبول قرمز، گرانولوسیتوپنی شدید، ترمبوسیتوپنی، پان‌سیتوپنی و لنفوهیستوسیتوز هموفاگوسیتیک دیده شده است. پارگی طحال در کمتر از ۵٪ بیماران دیده می‌شود. پارگی طحال در میان مردان شایع‌تر از زنان است و ممکن است به صورت درد شکم، درد ارجاعی به شانه یا اختلالات همودینامیک تظاهر نماید.

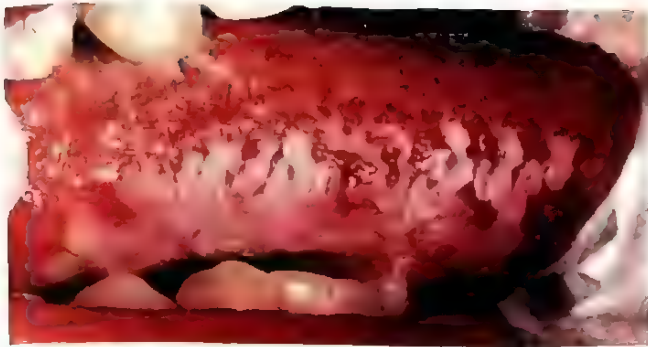
هیپرتروفی نسوج لنفوئید در لوزه‌ها یا آدنوئیدها می‌تواند منجر به انسداد راه‌های هوایی فوقانی شود. التهاب و ادم اپی‌گلوت، حلق یا زبان کوچک نیز قادرند موجب انسداد شوند. در تقریباً ۱۰٪ از بیماران مبتلا به IM، پس از بهبودی گلودرد اولیه، فارنژیت استرپتوکوکی ایجاد می‌شود.

عوارض نادر دیگری که همراه عفونت حاد EBV دیده می‌شوند عبارت‌اند از: هپاتیت (که ممکن است فولمینانت یا برق‌آسا باشد)، میوکاردیت یا پریکاردیت، پنومونی همراه با پلورال افیوژن، نفریت بینابینی، زخم‌های تناسلی و واسکولیت.

سایر بیماری‌های مرتبط با عفونت EBV به جز IM بیماری‌های لنفوپرولیفراتیو ناشی از EBV در افرادی که نقص ایمنی مادرزادی یا اکتسابی دارند، شامل افراد مبتلا به نقص ایمنی ترکیبی شدید، بیماران مبتلا به ایدز، دریافت‌کنندگان پیوند عضو یا مغز استخوانی که داروهای سرکوب‌کننده‌ی ایمنی (به خصوص سیکلوسپورین) نیز دریافت می‌کنند، شرح داده شده است. سلول‌های B آلوده شده با EBV تکثیر یافته، درون گره‌های لنفاوی و اعضای متعدد ارتشاح می‌یابند و بیماران با تب، و لنفادنوپاتی یا علائم گوارشی مراجعه می‌کنند. مطالعات آسیب‌شناسی، هیپرپلازی سلول‌های B یا لنفوم پلی‌کلونال یا مونوکلونال را نشان می‌دهد.

بیماری لنفوپرولیفراتیو وابسته به کروموزوم X (XLPD) به صورت بیماری مغلوب در پسران جوانی





شکل ۳-۱۹۴ لوکوپلاکی مویی دهان اغلب به صورت پلاک‌های سفیدرنگ بر روی سطح جانبی زبان نمایان می‌شود و با عفونت ویروس EBV همراه است.

EBV با بدخیمی‌های گوناگون مرتبط است. حدود ۱۵٪ موارد لنفوم بورکیت در آمریکا و ۹۰٪ موارد آن در آفریقا همراه با EBV هستند (فصل ۱۰۸). بیماران آفریقایی مبتلا به لنفوم بورکیت سطح بالایی از آنتی‌بادی ضد EBV دارند و بافت توموری آنها معمولاً دارای DNA ویروسی است. عفونت مالاریا در بیماران آفریقایی ممکن است باعث نقص ایمنی سلولی در برابر EBV شده و موجب فعالیت پلی‌کلونال سلول‌های B و تکثیر سلول‌های B آلوده به EBV شود. علاوه بر این، مالاریا ممکن است سلول‌های B را مورد هدف قرار دهد و منجر به بسط مراکز زایا و در نتیجه افزایش فعالیت سیتیدین دامیناز القا شده توسط فعالیت گردد که می‌تواند باعث جهش DNA شود. این تغییرات ممکن است باعث افزایش تکثیر سلول‌های B همراه با افزایش DNA ویروس اپشتاین بار در جریان خون شده که در نتیجه احتمال جابجایی *c-myc* را که نشانه بارز لنفوم بورکیت است، افزایش دهد. لنفوم بورکیت حاوی EBV در بیماران مبتلا به ایدز نیز رخ می‌دهد.

در همه موارد کارسینوم آناپلاستیک نازوفارنکس، همراه با EBV است و در جنوب چین شایع می‌باشد؛ نسوج گرفتار حاوی DNA ویروسی و آنتی‌ژن‌ها هستند. بیماران مبتلا به کارسینوم نازوفارنکس اغلب دارای تیترا افزایش یافته آنتی‌بادی علیه EBV هستند (فصل ۷۷). اندازه‌گیری EBV DNA در پلاسما برای تشخیص زودهنگام کارسینوم نازوفارنژیال مفید است. میزان بالای DNA پلاسمایی EBV قبل از درمان یا میزان قابل کشف

است که به عفونت‌های دوران کودکی جواب طبیعی می‌دهند. ولی پس از عفونت با EBV مبتلا به اختلالات لنفوپرولیفراتیو کشنده‌ای می‌شوند. پروتئینی که در اغلب افراد مبتلا به این سندرم شناخته شده است (SAP) کدگذاری شده توسط SH2D1A^۱، به پروتئینی متصل می‌شود که واسطه واکنش‌های سلول‌های B و T می‌باشد. اکثر بیماران مبتلا به این سندرم در اثر IM حاد فوت می‌کنند. بقیه، مبتلا به هیپوگاماگلوبولینمی، لنفوم بدخیم سلول‌های B، آنمی آپلاستیک یا اگرانولوسیتوز می‌شوند. بیماری مشابه با XLDP، اما با هموفارگوسیتوز بیش‌تر با جهش در BIRC4 ارتباط دارد. جهش در ITK، MAGT1، CORO1A، CD27 یا CD70 با عدم قابلیت کنترل EBV و لنفوم در ارتباط هستند. جهش در ژن‌های دیگر مثل GATA2، PIK3CD، CTPS1، RSGRP1 و TNFRSF9 و چند ژن دیگر همراه با نقص ایمنی شدید ترکیبی، می‌تواند فرد را مانند دیگر عفونت‌ها، در معرض EBV شدید یا کشنده هم قرار دهد. علاوه بر این منونوکلئوز عفونی در برخی بیماران بدون اختلال قبلی مشهود سیستم ایمنی نیز کشنده است.

لوکوپلاکی مویی^۱ دهانی (شکل ۳-۱۹۴) از تظاهرات زودرس عفونت با ویروس HIV در بالغین است (فصل ۲۰۲). اکثر بیماران با ضایعات برجسته سفید کنگره‌ای روی زبان (و گاهی روی مخاط دهان)، که حاوی EBV DNA است، مراجعه می‌کنند. بچه‌هایی که با ویروس HIV آلوده شده‌اند می‌توانند دچار پنومونی بینایی لنفوئید شوند؛ DNA ویروس اپشتاین بار اکثراً در بافت ریه این افراد یافت می‌شود.

در بیمارانی که سندرم خستگی مزمن دارند، ممکن است تیترا آنتی‌بادی ضد EBV افزایش یافته باشد ولی تفاوت زیادی با تیترا بالغین سالمی که از نظر EBV سرم مثبت هستند، ندارد. این بیماران سطوح افزایش یافته EBV DNA در خون ندارند. با این که بعضی بیماران برای هفته‌ها یا ماه‌ها پس از IM خستگی و بی‌حالی دارند، عفونت EBV باقی مانده علت سندرم خستگی مزمن نیست. عفونت فعال مزمن با EBV خیلی نادر بوده و با سندرم خستگی مزمن تفاوت دارد. بیماری این افراد بیش از ۶ ماه طول کشیده و مقادیر EBV DNA در خون فرد (در سلول‌های T، سلول‌های NK یا سلول‌های B) و تیترا آنتی‌بادی ضد EBV آنها افزایش یافته است و شواهد گرفتاری اعضا مانند هپاتواسپلنومگالی، لنفادنوپاتی، و هیپاتیت، پنومونیت، یووئیت یا بیماری‌های عصبی، در آنها به چشم می‌خورد. برخی دارای جهش‌های سوماتیک در DD3X و سایر ژن‌های محرک تومور می‌باشند.

نیز هست، تشخیص عفونت حاد EBV را مسجل می‌کند. تست آنتی‌بادی هتروفیل در ۴۰٪ موارد IM در هفته اول بیماری مثبت می‌باشد و طی هفته سوم به ۸۰ تا ۹۰٪ می‌رسد. بنابراین خصوصاً اگر آزمایش ابتدایی زود انجام شده باشد، تکرار آزمایش ممکن است ضرورت داشته باشد. آزمایشات معمولاً تا سه ماه پس از شروع بیماری مثبت باقی می‌مانند ولی آنتی‌بادی‌های هتروفیل تا یک سال بعد نیز ممکن است باقی بمانند. این آنتی‌بادی‌ها معمولاً در بچه‌های زیر ۵ سال، در سالمندان و در بیماران بدون علائم مشخص IM قابل کشف نمی‌باشند. آزمایش مونواسپات^۳ که به‌طور تجاری در دسترس است، برای اندازه‌گیری آنتی‌بادی‌های هتروفیل تا حدی حساس‌تر از آزمایش کلاسیک هتروفیل است. آزمایش مونواسپات در مقایسه با سرولوژی اختصاصی EBV دارای حساسیت حدود ۷۵٪ و ویژگی حدود ۹۰٪ است. بروز نتایج مثبت کاذب مونواسپات در افراد مبتلا به بیماری‌های بافت همبند، لنفوم، هپاتیت ویروسی و مالاریا شایع‌تر است.

از آزمایش آنتی‌بادی اختصاصی EBV در بیمارانی که مشکوک به عفونت حاد EBV بوده ولی آنتی‌بادی‌های هتروفیل را ندارند و همچنین در بیمارانی که دچار عفونت‌های غیرمعمول هستند، استفاده می‌شود. در شروع بیماری تیتراژ آنتی‌بادی‌های IgM و IgG ضد آنتی‌ژن کپسید ویروسی (VCA) در سرم بیش از ۹۰٪ بیماران بالا می‌رود. آنتی‌بادی IgM بر ضد VCA بعلت اینکه تیتراژ آن فقط در طول دو تا سه ماه اول بیماری بالا می‌رود برای تشخیص منونوکلئوز عفونی حاد مفید است؛ در مقابل آنتی‌بادی IgG بر ضد VCA به‌طور معمول در تشخیص IM کمک‌کننده نیست و معمولاً برای ارزیابی تماس قبلی با EBV کاربرد دارد، چون در تمام عمر در خون باقی می‌ماند. تغییر سرمی به سمت مثبت شدن EBNA نیز در تشخیص عفونت حاد EBV مفید است. آنتی‌بادی‌های ضد EBNA نسبتاً با تأخیر قابل شناسایی می‌شوند (۳ تا ۶ هفته پس از شروع علائم). این آنتی‌بادی‌ها تقریباً در تمامی موارد عفونت EBV حاد دیده می‌شوند و در تمام طول عمر بیمار باقی می‌مانند. ممکن است در افراد دچار نقص سیستم ایمنی و آنهایی که به عفونت EBV مزمن فعال^۴ مبتلا هستند این آنتی‌بادی‌ها وجود نداشته باشند. ممکن است تیتراژ سایر آنتی‌بادی‌ها نیز در IM افزایش یابد؛ با این حال این افزایش، ارزش کمتری در تشخیص بیماری دارد.

EBV DNA پس از پرتودرمانی با میزان بقای کلی و بقای بدون عود کمتری در مبتلایان به کارسینوم نازوفارنژیال همراه است. در سراسر جهان، شایع‌ترین بدخیمی مرتبط با EBV، کارسینوم معده است. حدود ۹٪ این تومورها EBV مثبت هستند که شامل بیش از ۹۰٪ کارسینوم‌های مشابه لنفوپیتلیوما گاستریک می‌باشد (فصل ۸۰).

EBV با لنفوم هوچکین خصوصاً نوع مخلوط سلولی^۱ ارتباط دارد (فصل ۱۰۹). بیماران مبتلا به لنفوم هوچکین اغلب دارای تیتراژ افزایش یافته آنتی‌بادی بر ضد EBV هستند. در تقریباً نیمی از موارد در ایالات متحده، DNA و آنتی‌ژن ویروسی در سلول‌های رید - اشترنبرگ^۲ دیده می‌شوند. خطر لنفوم هوچکین EBV مثبت بطور چشمگیری در بالغین جوانی که مبتلا به IM سرم مثبت EBV هستند، تا چند سال بعد، به شدت بیشتر است. حدود ۵۰٪ از لنفوم‌های غیرهوچکینی در بیماران مبتلا به ایدز از نظر EBV مثبت هستند.

EBV در سلول‌های B ضایعات بیماران مبتلا به گرانولوماتوز لنفوماتوئید وجود دارد. در برخی از موارد DNA ویروس اپشتاین‌بار در تومورهای افراد مبتلا به لنفوم آنژیوسنتریک بینی سلول NK/T، لنفوم / لوسمی NK مهاجم، لنفوم سلول T و لنفوم CNS در بیمارانی که هیچ زمینه‌ای از نقص ایمنی ندارند، یافت شده است. مطالعات DNA ویروس را در لیومپوسارکوم بیماران مبتلا به ایدز و تومورهای عضلات صاف دریافت‌کنندگان پیوند عضو، نشان داده است. تقریباً تمام موارد لنفوم سیستم اعصاب مرکزی در بیماران مبتلا به ایدز، با EBV همراه است. مطالعات نشان داده‌اند که سابقه IM و مقادیر بالاتر آنتی‌بادی‌های ضد EBNA پیش از شروع بیماری در افراد مبتلا به اسکروز متعدد بیشتر از جمعیت عمومی است؛ تحقیقات اضافی برای اثبات رابطه علیتی احتمالی این دو نیاز است.

■ تشخیص

آزمون‌های سرولوژیک (شکل ۴-۱۹۴) آزمون هتروفیل برای تشخیص IM در بچه‌ها و بالغین به کار می‌رود. در تست برای این آنتی‌بادی، سرم انسانی توسط کلیه‌ی خوکچه‌ی هندی جذب می‌شود و سپس تیتراژ هتروفیل براساس بیشترین رقت سرمی که بتواند گلبولهای قرمز گوسفند، اسب یا گاو را آگلوتینه کند تعیین می‌شود. آنتی‌بادی هتروفیل با پروتئین‌های EBV واکنش نمی‌دهد. تیتراژ بزرگ‌تر یا مساوی ۴۰ در بیماری که علائم بالینی منطبق با IM دارد و دارای لنفوسیت‌های آتپیک

1- mixed-cellularity

2- Reed-sternberg

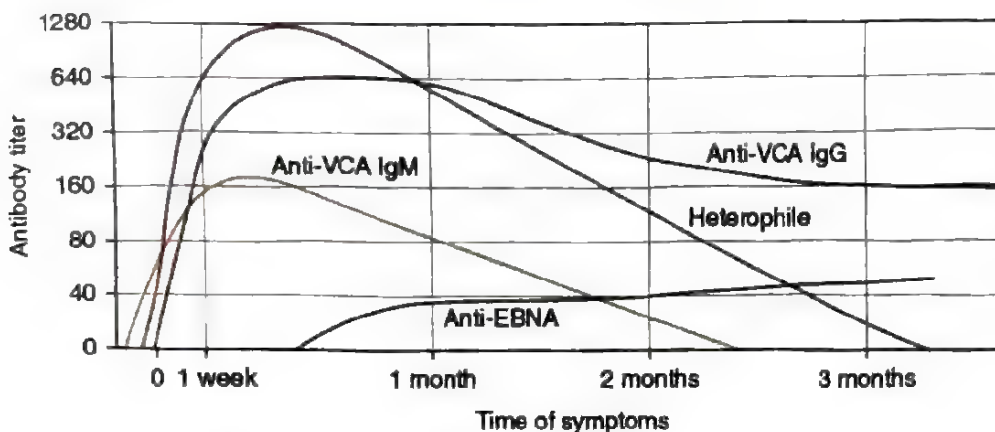
3- monospot

4- Chronic active

ETIOLOGY	SIGN OR SYMPTOM				DIFFERENCES FROM EBV MONONUCLEOSIS
	FEVER	ADENOPATHY	SORE THROAT	ATYPICAL LYMPHOCYTES	
EBV infection	+	+	+	+	—
CMV infection	+	±	±	+	Older age at presentation, longer duration of fever
HIV infection	+	+	+	±	Diffuse rash, oral/genital ulcers, aseptic meningitis
Toxoplasmosis	+	+	±	±	Less splenomegaly; exposure to cats or raw meat
HHV-6 infection	+	+	+	+	Older age at presentation
Streptococcal pharyngitis	+	+	+	—	No splenomegaly, less fatigue
Viral hepatitis	+	±	—	±	Higher aminotransferase levels
Rubella	+	+	±	±	Maculopapular rash, no splenomegaly
Lymphoma	+	+	+	+	Fixed, nontender lymph nodes
Drugs*	+	+	—	±	Occurs at any age

*Most commonly phenytoin, carbamazepine, sulfonamides, or minocycline.

Abbreviations: CMV, cytomegalovirus; EBV, Epstein-Barr virus; HHV, human herpesvirus.



شکل ۴-۱۹۴ الگوی سرولوژی EBV در عفونت حاد EBNA، آنتی ژن هسته‌ای اِپِستاین بار؛ VCA، آنتی ژن کپسید ویروسی.

بدخیمی‌های مختلف ارزشمند است. از واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز (PCR) برای یافتن DNA ویروس اِپِستاین بار در CSF برخی از بیماران مبتلا به ایدز دارای لنفوم و نیز جهت اندازه‌گیری میزان EBV DNA در خون بیماران مبتلا به بیماری‌های لنفوپرولیفراتیو استفاده شده است. در صورتی که مطالعات سرولوژیک با نتایج مبهمی همراه باشند، میزان بالای DNA EBV در خون طی چند روز تا چند هفته بعد از شروع IM، ممکن است کمک‌کننده باشد. کشت EBV از ترشحات حلق یا خون برای تشخیص عفونت حاد مفید نیست زیرا EBV معمولاً در اروفارنکس (حلق دهانی) و سلول‌های B افراد آلوده برای تمام مدت عمر باقی می‌ماند.

تشخیص افتراقی در حالی که حدود ۹۰٪ موارد IM، ناشی از EBV می‌باشد، ۱۰-۵٪ موارد نیز به علت ویروس سیتومگال (CMV) است (فصل ۱۹۵). شایعترین علت منونوکلئوز هتروفل منفی، سیتومگالوویروس می‌باشد؛ سایر علل IM که کمتر شایع‌اند و تفاوت آنها با IM ناشی از EBV در جدول ۲-۱۹۴ نشان داده شده‌اند.

آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های اولیه ۳ تا ۴ هفته پس از شروع علائم در بیمار مبتلا به IM قابل شناسایی می‌باشند. تقریباً ۷۰٪ از افراد مبتلا به IM در طول بیماری دارای آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن اولیه به صورت منتشر (EA-D) هستند؛ وجود آنتی‌بادی‌های EA-D خصوصاً در بیماران با بیماری نسبتاً شدید محتمل است. این آنتی‌بادی‌ها معمولاً فقط به مدت ۳ تا ۶ ماه باقی می‌مانند. سطوح آنتی‌بادی‌های EA-D در بیماران مبتلا به کارسینوم نازوفارنکس یا عفونت مزمن فعال EBV نیز افزایش می‌یابد. آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن اولیه به صورت محدود (EA-R) اغلب در تیترهای افزایش یافته در بیماران مبتلا به لنفوم بورکیت آفریقایی یا عفونت مزمن فعال EBV یافت می‌شوند؛ اگرچه برای تشخیص مفید نیستند. ثابت شده است که آنتی‌بادی‌های IgA ضد آنتی‌ژن‌های EBV برای تشخیص بیماران مبتلا به کارسینوم نازوفارنژیال و افرادی که در معرض خطر این بیماری قرار دارند، مفید است.

سایر مطالعات یافتن DNA یا RNA‌های EBV یا پروتئین‌های آن برای نشان دادن ارتباط بین ویروس و

شده‌اند. تزریق لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک اختصاصی اوتولوگ (autologous) در مطالعات کوچکی در بیماران مبتلا به کارسینوم نازوفارنژیال و لنفوم هوچکین، امیدهایی را نشان داده است. درمان چندین مورد مبتلا به XLPD با آنتی‌بادی ضد CD20 منجر به نتایج موفقیت‌آمیزی شد که در صورت عدم درمان ممکن بود عفونت EBV حاد کشنده باشد.

■ پیشگیری

قرنطینه کردن بیماران مبتلا به IM لازم نیست. واکسنی که ضد گلیکوپروتئین اصلی EBV عمل می‌کند، تعداد دفعات ابتلا به IM را می‌کاهد اما روی نرخ عفونت بدون علامت در یک کارآزمایی فاز ۲ اثری نداشت. واکسن‌های بیش‌تر تحت تولید هستند.

■ برای مطالعه بیشتر

- CHAN KCA et al: Analysis of plasma Epstein-Barr virus DNA to screen for nasopharyngeal cancer. *N Engl J Med* 377:513, 2017.
- CHEN YP et al: Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 394:64, 2019.
- COHEN JI et al: Epstein-Barr virus NK and T cell lymphoproliferative disease: Report of a 2018 international meeting. *Leuk Lymphoma* 808:61, 2020.
- DIERICKXD, HABERMANNTM: Post-transplantation lymphoproliferative disorders in adults. *N Engl J Med* 378:549, 2018.
- MCLAUGHLIN LP et al: Adoptive T cell therapy for Epstein-Barr virus complications in patients with primary immunodeficiency disorders. *Front Immunol* 9:556, 2018.
- MURRAY PG, YOUNG LS: An etiological role for the Epstein-Barr virus in the pathogenesis of classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 591:134, 2019.
- TANGYE SG, LATOURS S: Primary immunodeficiencies reveal the molecular requirements for effective host defense against EBV infection. *Blood* 135:644, 2020.

درمان

بیماری مرتبط با EBV

درمان IM شامل درمان حمایتی با استفاده از استراحت و مسکن است. برای کاهش احتمال پارگی طحال بایستی از فعالیت شدید فیزیکی در طول ماه اول اجتناب نمود. اگر پارگی طحال رخ دهد، غالباً می‌بایست با خارج نمودن طحال آن را درمان کرد. برای بیماران مبتلا به IM بدون عارضه استفاده از گلوکوکورتیکوئید اندیکاسیون ندارد و در حقیقت ممکن است باعث اضافه شدن عفونت باکتریایی ثانویه شود. پردنیزون (به میزان ۶۰-۴۰ mg در روز برای ۲ الی ۳ روز با قطع تدریجی در طی یک تا ۲ هفته) در بیماران مبتلا به هیپرتروفی شدید لوزه‌ها برای جلوگیری از انسداد راه‌های هوایی، در بیماران مبتلا به آنمی همولیتیک اتوایمون، جهت هموفاگوسیتوز لنفوهایستوسیتوز و در بیماران مبتلا به ترومبوسیتوپنی شدید استفاده می‌شود. همچنین گلوکوکورتیکوئیدها را می‌توان در تعداد محدودی از بیماران دچار ضعف شدید و تب و در بیماران مبتلا به گرفتاری CNS یا گرفتاری قلبی شدید تجویز نمود.

آسیکلوویر اثرات بالینی قابل توجهی بر روی IM در کارآزمایی‌های کنترل شده نداشته است. در یک مطالعه، ترکیب آسیکلوویر و پردنیزولون اثر قابل توجهی در کاهش مدت علائم IM نداشته است.

آسیکلوویر با دوز ۸۰۰-۴۰۰ mg، پنج بار در روز برای درمان لوکوپلاکی مویی دهان (علیرغم عودهای شایع) مفید بوده است. بیماری لنفویرولیفرازیو بعد از پیوند EBV (نصل ۱۴۳) معمولاً به درمان‌های ضد ویروسی جواب نمی‌دهد. در صورت امکان، درمان باید در راستای کاهش سرکوب ایمنی باشد. در برخی موارد آنتی‌بادی بر ضد CD20 (ریتوکسیمب)^۱ مؤثر بوده است. انفوزیون لنفوسیت‌های اهدایی در افراد دریافت‌کننده پیوند سلول بنیادی اغلب مؤثر است، هرچند که احتمال وقوع بیماری پیوند علیه میزبان [graft-versus-host disease] وجود دارد. به‌منظور پیشگیری از بیماری لنفویرولیفرازیو EBV در موارد پرخطر و همچنین در امر درمان می‌توان از انفوزیون سلول‌های T سیتوتوکسیک اختصاصی EBV با تطابق HLA استفاده نمود. درمان با ایستترفرون آلفا (α)، شیمی‌درمانی سیتوتوکسیک و پرتودرمانی (به خصوص برای ضایعات CNS) نیز استفاده

۱۹۵

سیتومگالو ویروس و هرپس ویروس انسانی انواع ۶، ۷ و ۸

Camille Nelson Kotton, Martin S. Hirsch

سیتومگالو ویروس تعریف

سیتومگالو ویروس (CMV) که در ابتدا از افراد مبتلا به بیماری انکلوزیونی سیتومگالی مادرزادی جدا گردید، در حال حاضر به عنوان یک عامل پاتوژن مهم در تمام گروه‌های سنی شناخته می‌شود. CMV علاوه بر ایجاد نقایص شدید زمان تولد، عامل طیف وسیعی از اختلالات در بچه‌های بزرگتر و بالغین است که طیف بیماری‌های ناشی از این ویروس از یک عفونت بدون علامت تحت بالینی و سندرم منونوکلئوزی در افراد سالم تا بیماری منتشر در افراد مبتلا به ضعف سیستم ایمنی متغیر است. CMV انسانی یکی از چندین ویروس اختصاصی گونه‌ای است که باعث بیماری‌های مشابه در حیوانات مختلف می‌گردد. تمامی موارد درگیری با این ویروس با تولید سلول‌های بزرگ مشخص همراه هستند، لذا سیتومگالو ویروس نامیده می‌شوند.

CMV یکی از اعضای گروه بتا هرپس ویروس‌ها است و دارای یک DNA دو رشته‌ای، ۴ نوع mRNA، یک کپسید پروتئینی و یک پوشش لیپوپروتئینی است. این ویروس‌ها همانند سایر اعضای گروه هرپس دارای تقارن ۲۰ وجهی بوده و در داخل هسته سلول همانندسازی می‌کنند و قادر به ایجاد عفونت لیتیک و چرکی یا نهفته می‌باشند. CMV را می‌توان براساس ویژگی‌های بیولوژیک خاصی مانند طیف میزبان و نوع سیتوپاتولوژی ایجاد شده، از سایر هرپس ویروس‌ها باز شناخت. همانندسازی ویروس با تولید انکلوزیون داخل هسته‌ای بزرگ و انکلوزیون‌های سیتوپلاسمی کوچکتر همراه است. به نظر می‌رسد CMV در داخل بدن در سلول‌های مختلفی رشد کند ولی در کشت بافتی ترجیحاً در فیبروبلاست‌ها رشد می‌کند. هرچند شواهد اندکی از سرطان‌زایی CMV در داخل بدن وجود دارد، در موارد نادر ویروس سبب تغییر شکل فیبروبلاست‌ها می‌شود و همچنین قطعات ژنومی تغییر یافته نیز مشخص شده‌اند.

اپیدمیولوژی

CMV انتشار جهانی دارد. در بسیاری از مناطق جهان تقریباً تمام بزرگسالان برای CMV سرم مثبت^۱ هستند، در حالی که تنها نیمی از بزرگسالان در ایالات متحده و کانادا سرم مثبت می‌باشند. در مناطقی که شیوع آنتی‌بادی علیه CMV بالاست، بالغینی که ایمنی‌شان سرکوب شده است بیشتر در معرض عود بیماری قرار دارند تا عفونت اولیه. اطلاعات جمع‌آوری شده از هر منطقه باید با در نظر گرفتن میزان‌های سرم مثبت بودن منطقه، بررسی شوند.

۲٪ - ۵٪ از نوزادان متولد شده در ایالات متحده به عفونت CMV آلوده‌اند و این میزان در بسیاری از کشورهای کمتر توسعه یافته بالاتر است. زندگی گروهی و ضعف بهداشت فردی انتشار سریع عفونت را تسهیل می‌کنند. عفونت‌های پری‌ناتال و اوایل کودکی شایع‌اند. CMV ممکن است در شیر، بزاق، مدفوع و ادرار یافت شود. انتقال CMV بین بچه‌های کوچک در مهدکودک‌ها مشخص شده است. همچنین مشخص شده است که CMV می‌تواند از کودک آلوده به مادر حامله و از مادر حامله به جنین در حال رشد انتقال یابد. وقتی که کودک آلوده، CMV را به داخل محیط خانه می‌آورد ۵۰٪ اعضای خانواده که مستعد عفونت هستند در عرض ۶ ماه تغییر سرمی را نشان می‌دهند.

ویروس از راه تماس معمولی به راحتی انتشار نمی‌یابد و برای انتقال آن تماس مکرر یا طولانی و نزدیک لازم است. در اواخر دوران بلوغ و در بالغین جوان سرایت CMV اغلب از راه جنسی روی می‌دهد و حمل بدون علامت ویروس در مایع منی یا ترشحات گردن رحم شایع است. آنتی‌بادی ضد CMV در حد قابل کشف، در درصد بالایی از زنان و مردان فعال از نظر جنسی یافت می‌شود. بالغین فعال از نظر جنسی ممکن است به‌طور همزمان به چندین سویه از CMV مبتلا باشند. ترانسفوزیون فرآورده‌های خونی که حاوی لکوسیت‌های زنده باشد نیز می‌تواند CMV را به میزان ۱۴٪ تا ۱۰٪ به ازای هر واحد انتقال یافته سرایت دهد. انتقال خون با لکوسیت کاهش یافته یا سرم منفی از نظر CMV، به طور چشمگیری خطر انتقال CMV را کاهش می‌دهد.

وقتی فرد به CMV آلوده شود، به طور کلی حامل CMV برای تمام زندگی خواهد بود (مشابه سایر هرپس ویروس‌ها). عفونت معمولاً نهفته باقی می‌ماند. در هر حال با ایجاد اختلال در

پاسخ سلول‌های T میزبان توسط بیماری یا به علت سرکوب ایمنی ایاتروژنیک دچار ضعف شده باشد، ویروس نهفته می‌تواند مجدداً فعال شده و سندرم‌های مختلفی را ایجاد کند. به نظر می‌رسد تحریک آنتی‌ژن مزمن در حضور سرکوب سیستم ایمنی (به‌طور مثال به دنبال پیوند اعضا) شرایط مناسبی را برای فعالیت CMV و بیماری ناشی از آن ایجاد می‌کنند. یک سری مهارکننده‌های مشخص مربوط به ایمنی با واسطه‌ی سلول‌های T (مانند گلوبولین ضد تیموسیت، آلمتوزوماب^۱) با شیوع بالای سندرم‌های کلینیکی CMV همراه می‌باشند. خود CMV به تنهایی می‌تواند باعث کاهش هرچه بیشتر پاسخ لنفوسیت‌های T شود که در اغلب موارد قبل از اضافه شدن عفونت با سایر پاتوژن‌های فرصت‌طلب نظیر باکتری‌ها، کپک‌ها، و پنوموسیستیس به وجود می‌آید.

■ آسیب‌شناسی

سلول‌های سیتومگالی داخل بدن (که احتمالاً سلول‌های ای‌تی‌لیال آلوده می‌باشند) از سلول‌های مجاور خود ۲ تا ۴ مرتبه بزرگ‌ترند و اغلب حاوی یک آنکلوژیون داخل هسته‌ای ۸-۱۰ میکرومتری واقع در محیط هسته‌اند که توسط یک هاله واضح که ایجاد نمای 'چشم جغد' می‌نماید، احاطه شده است. در برخی از موارد آنکلوژیون‌های گرانولی سیتوپلاسمی کوچکتری نیز قابل مشاهده‌اند. سلول‌های سیتومگالیک در تعداد زیادی از اعضای بدن از جمله غدد بزاقی، ریه، کبد، کلیه، روده‌ها، پانکراس، غدد آدرنال و سیستم اعصاب مرکزی، یافت می‌شوند.

پاسخ التهابی سلولی به عفونت شامل پلاسماسل‌ها، لنفوسیت‌ها و ماکروفاژهای مونوسیتی است. گاهی اوقات واکنش‌های گرانولوماتو خصوصاً در کبد ایجاد می‌شوند. واکنش‌های ایمونوپاتولوژیک ممکن است منجر به بیماری CMV گردند. کمپلکس‌های ایمنی در نوزادان آلوده شناسایی شده‌اند که گاهی اوقات این کمپلکس‌ها در رابطه با گلوومرولوپاتی‌های ناشی از CMV هستند در بعضی از بیماران آلوده به CMV، پس از پیوند کلیه گلوومرولوپاتی‌های ناشی از کمپلکس ایمنی مشاهده شده است.

■ تظاهرات بالینی

عفونت مادرزادی CMV عفونت‌های جنینی، طیفی از

ایمنی وابسته به لنفوسیت‌های T در شرایطی مانند پیوند اعضا یا نئوپلاسم‌های لنفوئیدی و نقص‌های ایمنی اکتسابی مشخص (به‌خصوص عفونت با HIV، فصل ۲۰۲)، یا در زمان بیماری وخیم در واحد مراقبت‌های ویژه (ICU)، سندرم‌های فعالیت مجدد CMV به‌طور شایع ایجاد می‌شوند. اغلب عفونت‌های اولیه CMV در گیرنده‌های پیوند اعضا (فصل ۱۴۳) عمدتاً به خاطر سرایت ویروس از خود پیوند یا محصولات خونی حاصل می‌شود. در افراد گیرنده پیوندی که از نظر CMV سرم مثبت هستند، عفونت از طریق فعالیت مجدد ویروس نهفته در دریافت کنندگان یا از طریق ایجاد عفونت به وسیله‌ی یک سویه جدید CMV از دهنده ایجاد می‌شود. عفونت با CMV ممکن است با بیماری‌های متفاوتی مانند تنگی شریان کرونر و گلیومای بدخیم همراه باشد؛ اما تأیید این همراهی نیاز به اعتباربخشی در آینده دارد.

■ بیماری‌زایی

عفونت CMV مادرزادی ممکن است به دنبال عفونت اولیه یا فعالیت مجدد ویروس در مادر باشد. در هر حال بیماری بالینی در جنین یا نوزاد متولد شده، تقریباً در تمام موارد در ارتباط با عفونت‌های مادری اولیه است (جدول ۱-۱۹۵). عواملی که شدت عفونت مادرزادی را مشخص می‌کنند، ناشناخته هستند، اگرچه فقدان توانایی ایجاد آنتی‌بادی‌های رسوب‌دهنده و ناتوانی سلول‌های T در پاسخ به CMV بیماری نسبتاً شدیدی را ایجاد می‌کند.

عفونت اولیه یا CMV در اواخر دوران کودکی یا دوران بلوغ با پاسخ T لنفوسیتی شدید همراه است که ممکن است منجر به ایجاد سندرم منونوکلئوزی شبیه آنچه که در عفونت با EBV دیده می‌شود، گردد (فصل ۱۹۴). علامت مشخصه این عفونت‌ها ظهور لنفوسیت‌های آتیپیک در خون محیطی است؛ این سلول‌ها عمدتاً لنفوسیت‌های T فعال شده از نوع CD8+ هستند. فعال شدن پلی‌کلونال سلول‌های B به وسیله این ویروس باعث ایجاد فاکتور روماتوئید و سایر آنتی‌بادی‌ها در حین منونوکلئوز می‌گردد.

پس از کسب عفونت، CMV به‌طور نامحدود در بافت‌های میزبان باقی می‌ماند. مناطقی که دارای عفونت دائم هستند احتمالاً شامل انواع مختلف سلول‌ها و ارگانهای گوناگون می‌باشند. انتقال ویروس از طریق انتقال خون یا پیوند عضو، عمدتاً ناشی از عفونت‌های بی سروصدای این بافت‌ها است. اگر

جدول ۱-۱۹۵. در بیمار دچار ضعف سیستم ایمنی

جمعیت	ریسک فاکتورها	سندرم‌های اصلی	درمان	پیشگیری
جنین	عفونت اولیه مادر / اوایل حاملگی	بیماری آنکلوژیون سیتومگالی	گانسیکلوویر و به دنبال آن والگا نسیکلوویر برای نوزادان علامت‌دار	اجتناب از تماس؛ آموزش زنان باردار در خصوص خطرات
دریافت‌کنندگان عضو پیوندی	سرم مثبت بودن اهداکننده و / یا گیرنده؛ رژیم قوی سرکوبگر ایمنی؛ درمان رد پیوند	لوکوپنی همراه تب (سندرم CMV)، پنومونی، بیماری دستگاه گوارش	گانسیکلوویر یا والگانسیکلوویر، \pm ایمونوگلوبولین CMV	پروویلاکسی با گانسیکلوویر یا والگانسیکلوویر یا درمان پیشگیرانه
دریافت‌کنندگان پیوندسلول بنیادی هماتوپوتیک	بیماری پیوند علیه میزبان، سن بالای دریافت‌کننده، گیرندگان سرم مثبت، ویرمی	پنومونی، بیماری دستگاه گوارش	گانسیکلوویر یا والگانسیکلوویر یا فوسکانت، با یا بدون ایمونوگلوبولین ضد CMV	پروویلاکسی بالترموویر، گانسیکلوویر یا والگانسیکلوویر یا درمان پیشگیرانه
فرد مبتلا به ایدز	< 500 سلول‌های CD4+T در هر میکرولیتر؛ سرم مثبت از نظر CMV	رتینیت، بیماری دستگاه گوارش، بیماری عصبی	فوسکانت، گانسیکلوویر، والگانسیکلوویر یا سیدوفوویر	والگانسیکلوویر خوراکی

نامطلوب بوده و تنها تعداد اندکی از بیماران که زنده می‌مانند در سال‌های آینده دچار عقب ماندگی ذهنی و اختلالات شنوایی نمی‌شوند. تشخیص افتراقی بیماری آنکلوژیونی سیتومگالیک در نوزادان شامل: سیفیلیس، توکسوپلاسموز، عفونت با انواعی از ویروس‌ها از جمله روبلا، زیکا یا هرپس سیمپلکس و سبسیس باکتریایی می‌باشد.

اغلب عفونت‌های CMV مادرزادی در هنگام تولد از نظر بالینی نامشخص هستند. بین ۷-۱۱٪ از نوزادان بدون علامت مبتلا در طی ۵ سال بعد دچار کاهش شنوایی حسی عصبی می‌شوند.

عفونت پری‌ناتال CMV نوزاد ممکن است عفونت CMV را در زمان وضع حمل و حین عبور از کانال زایمانی عفونی یا به علت تماس‌های بعد از تولد با شیر یا سایر ترشحات آلوده مادر کسب کند. ۴۰-۶۰٪ از شیرخوارانی که به مدت بیش از یک ماه از مادران سرم مثبت شیر می‌خورند، آلوده خواهند شد. سرایت ایاتروژنیک می‌تواند از طریق انتقال خون به نوزاد ایجاد

عفونت تحت بالینی تا آلودگی شدید و منتشر را شامل می‌شوند. میزان CMV سروکانورژن طی بارداری از ۱٪ تا ۷٪ متغیر است. ۲۰-۵٪ نوزادان مادران مبتلا به عفونت CMV اولیه طی بارداری، علایم بالینی خواهند داشت و میزان مرگ‌ومیر آن حدود ۵٪ است. پتشی، هپاتواسپلنومگالی و زردی شایع‌ترین تظاهرات این بیماری هستند (۸۰-۶۰٪ موارد). آنها می‌توانند «مافین بلوبری» داشته باشند. مثل فوران‌های پورپوریک هموراژیک که زمانی که بیوپسی شوند هیستوپاتولوژی را با اریتروپوئز درمانال نشان می‌دهند. عفونت‌ها در حین سه ماهه اول با حداکثر ۴۰-۵۰٪ نوزادان آلوده که دچار عوارض حسی عصبی می‌شوند مرتبط هستند. میکروسفالی همراه با کلسیفیکاسیون‌های مغزی یا بدون آن، تأخیر رشد داخل رحمی و نارس بودن در ۳۰ تا ۵۰٪ موارد دیده می‌شود. با شیوع کمتر فتق‌های اینگوینال و کوریورتنیت روی می‌دهند. تغییرات آزمایشگاهی عبارت‌اند از: افزایش سطح آلانین آمینوترانسفراز در سرم، ترمبوسیتوپنی، هیپرپیلی‌روبینمی کونژوگه، همولیز و افزایش سطوح پروتئین CSF. پروگنوز در نوزادان شدیداً آلوده،

ایمونولوژیک گذرا شایع‌اند و ممکن است شامل وجود کرایوگلوبولین‌ها، فاکتور روماتوئید، آگلوتینین‌های سرد و آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای باشند. در موارد نادر، آنمی همولیتیک، ترمبوسیتوپنی و گرانولوسیتوپنی، مسیر بهبودی را دچار مشکل می‌سازند.

اکثر بیماران بدون ایجاد عارضه بهبود می‌یابند، هرچند ضعف پس از عفونت ویروسی ممکن است برای ماه‌ها باقی بماند. دفع CMV در ادرار، ترشحات تناسلی و / یا بزاق اغلب ماه‌ها یا سال‌ها ادامه می‌یابد. به ندرت عفونت CMV در میزبان با ایمنی طبیعی کشنده می‌باشد. حتی وقتی این بیماران زنده می‌مانند، می‌توانند دچار حملات راجعه‌ای از تب و بی‌حالی شوند که با اختلال عمل سیستم اعصاب اتونوم (از قبیل حملات تعریق یا گرگرفتگی) همراه است.

عفونت CMV در میزبان مبتلا به ضعف ایمنی

(جدول ۱-۱۹۵) CMV شایع‌ترین عامل ویروسی است که پیوند اعضا را دچار مشکل می‌کند (فصل ۱۴۳). در دریافت‌کنندگان پیوند کلیه، قلب، ریه، کبد، پانکراس، و کامپوزیت‌های دارای عروق (دست صورت و غیره)، عفونت CMV ممکن است باعث ایجاد تظاهرات بالینی متعددی شود که عبارت‌اند از: تب، لکوپنی، هیپاتیت، پنومونیت، ازوفازیت، گاستریت، کولیت و رتینیت. بیماری CMV هم عامل مستقل در رد پیوند و هم عامل مستقل در مرگ بیماران می‌باشد. بدون پروفیلاکسی زمانی که حداکثر خطر را داراست بین ۴-۱ ماه پس از پیوند است. احتمال بیماری و سطح همانندسازی ویروسی معمولاً پس از عفونت اولیه بیشتر از فعال شدن مجدد بیماری است. به علاوه، مطالعات مولکولی نشان می‌دهند افراد سرم مثبت دریافت‌کننده‌ی پیوند نسبت به ابتلا به عفونت با ژنوتیپ متفاوتی از CMV که از دهنده پیوند ناشی شده، مستعد می‌باشند. هرچند عفونت ناشی از فعالیت مجدد شایع می‌باشد اما از نظر بالینی نسبت به عفونت اولیه از اهمیت کمتری برخوردار است. خطر کلی بیماری بالینی به عوامل متعددی از جمله عدم تطابق سرولوژیک (دهنده سرم مثبت، دریافت‌کننده سرم منفی)، شدت سرکوب ایمنی، استفاده از آنتی‌بادی‌های ضد لنفوسیت، فقدان پروفیلاکسی علیه CMV، و عفونت همزمان با سایر پاتوژن‌ها بستگی دارد. عضو پیوندی به‌طور مشخص هدف مستعدی برای ابتلا به عفونت CMV است؛ در نتیجه احتمال هیپاتیت CMV پس از پیوند کبد و پنومونیت CMV پس از پیوند ریه وجود دارد.

شود؛ استفاده از فرآورده‌های خونی سرم منفی از نظر CMV یا با تعداد لکوسیت کاهش یافته برای انتقال به نوزادان سرم منفی با وزن کم هنگام تولد یا خانم‌های حامله‌ی سرم منفی، خطر عفونت را کاهش خواهد داد.

اغلب نوزادانی که در زمان وضع حمل یا پس از آن آلوده می‌شوند، بدون علامت باقی خواهند ماند. با این وجود پنومونیت مقاوم بینایی با عفونت CMV اکتسابی دوره پری‌ناتال خصوصاً در نوزادان نارس در ارتباط بوده و گاهی اوقات نیز با عفونت‌های کلامیدیا تراکومایس، پنوموسیستیس یا یوروپلاسما یورولیتیکوم همراه است. در این افراد وزن‌گیری ضعیف، آدنوپاتی، راش، هیپاتیت، آنمی و لنفوسیتوز آتیپیک نیز ممکن است یافت شود و دفع CMV اغلب برای ماه‌ها یا سال‌ها باقی می‌ماند.

منونوکلئوز CMV شایع‌ترین علامت بالینی عفونت CMV

در میزبان‌های با ایمنی طبیعی و بعد از دوران نوزادی، یک سندرم منونوکلئوزی با آنتی‌بادی هتروفیل منفی است. این وضعیت ممکن است خودبه‌خود یا به دنبال ترانسفوزیون محصولات خونی حاوی لکوسیت رخ دهد. هرچند این سندرم می‌تواند در تمام سنین روی دهد، اما در اغلب موارد، بالغین جوان فعال از نظر جنسی را مبتلا می‌سازد. دوره نهفتگی بیماری ۶۰-۲۰ روز است و بیماری معمولاً ۶-۲ هفته طول می‌کشد. تب بالای طول کشیده که در برخی موارد همراه با لرز، خستگی شدید و بی‌حالی همراه است، مشخصه این اختلال می‌باشد. درد عضلانی، سردرد و اسپنومگالی شایع‌اند اما در منونوکلئوز CMV (برعکس منونوکلئوز عفونی ناشی از EBV)، فارنژیت اگزوداتیو و لنفادنوپاتی گردنی نادرند. در برخی بیماران، بثوراتی شبیه به سرخچه ایجاد می‌شود که اغلب پس از مصرف آمپی‌سیلین یا برخی از آنتی‌بیوتیک‌های دیگر ظاهر می‌شوند. علائم کمتر شایع عبارت‌اند از: پنومونی بینایی یا سگمنتال، میوکاردیت، پلوریت، آرتریت، ترومبوز ورید اسپلانکنیک و انسفالیت. یکی از عوارض نادر منونوکلئوز CMV سندرم گیلن‌باره می‌باشد. مشخصه اختلالات آزمایشگاهی منونوکلئوز CMV لنفوسیتوز نسبی خون محیطی با لنفوسیت آتیپیک بیش از ۱۰٪ می‌باشد. ممکن است شمارش کلی لکوسیتی پایین، نرمال، یا به‌طور واضح بالا باشد. اگرچه زردی واضح شایع نیست، سطح آلکالین فسفاتاز و آمینوترانسفرازهای سرم اغلب در حد متوسطی افزایش یافته است. آنتی‌بادی‌های هتروفیل وجود ندارند، با این حال اختلالات

ویرمی ناشی از CMV تقریباً در یک سوم دریافت‌کنندگان پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز (HSCT) دیده می‌شود؛ خطر بیماری وخیم ممکن است با استفاده از پروفیلاکسی یا درمان‌های پیشگیرانه با داروهای ضد ویروس، کاهش یابد. بیشترین خطر در ۱۰۰ روز نخست پس از پیوند بوده، و فاکتورهای خطر شناسایی شده شامل انواع خاصی از درمان‌های سرکوب‌کننده ایمنی، پیوند آلوژنیک (نسبت به پیوند اتولوگ)، بیماری پیوند علیه میزبان حاد، سن بالاتر، و سرم مثبت بودن دریافت‌کننده پیش از پیوند، هستند.

CMV در بیماران مبتلا به مراحل پیشرفته عفونت HIV به عنوان یک پاتوژن مهم شناخته شده است (فصل ۲۰۲) که اغلب سبب رتینیت یا بیماری منتشر می‌گردد، خصوصاً وقتی که میزان سلول‌های CD4+ T خون محیطی به کمتر از ۵۰ عدد در میکرولیتر رسیده باشد. از آنجایی که درمان عفونت HIV زمینه‌ای بهبود یافته است، بروز عفونت‌های جدی CMV (به طور مثال رتینیت) کاهش می‌یابد. با این حال تجویز رژیم‌هایی با فعالیت ضد رتروویروسی شدید سبب شعله‌ور شدن حاد رتینیت CMV در طی هفته‌های اولیه‌ی درمان می‌شود که علت آن سندرم التهابی بازسازی ایمنی است.

سندرم‌های ایجاد شده توسط CMV در میزبان مبتلا به ضعف ایمنی (سندرم CMV) اغلب با تب، بی‌حالی، بی‌اشتهایی، خستگی، عرق شبانه، درد مفاصل یا درد عضلانی شروع می‌شوند. در طی این مرحله ممکن است اختلالات عملکرد کبد، لکوپنی، ترمبوسیتوپنی و لنفوسیتوز آتیپیک مشاهده شود. بدون درمان، عفونت CMV ممکن است به بیماری ارگان انتهایی شدیدتری پیشرفت نماید. ایجاد علائمی همچون تاکی‌پنه، هیپوکسمی و سرفه بدون خلط هشدار برای درگیری تنفسی هستند. بررسی رادیولوژیک ریه در اغلب موارد نشان‌دهنده‌ی انفیلتراسیون دوطرفه بافت بینابینی یا انفیلتراسیون رتیکولوندولر دوطرفه می‌باشد که از محیط لوب‌های تحتانی شروع شده و در جهات مرکزی و فوقانی انتشار می‌یابد. درگیری موضعی سگمنتال، نولر یا آلونولر در موارد کمتری مشاهده می‌شود. تشخیص افتراقی شامل عفونت پنوموسیستیس، عفونت با سایر پاتوژن‌های ویروسی، باکتریایی یا قارچی، خونریزی ریوی و آسیب ریوی ثانویه به رادیوتراپی یا درمان با داروهای سیتوتوکسیک می‌باشد.

CMV گواشی ممکن است موضعی یا منتشر باشد و تقریباً منحصر به میزبان‌های مبتلا به ضعف ایمنی است. کولیت

شایع‌ترین تظاهر بالینی در دریافت‌کنندگان پیوند عضو می‌باشد. زخم‌های مری، معده و روده باریک یا کولون ممکن است موجب خونریزی یا سوراخ شدگی شوند. پزشکان باید از این موضوع آگاه باشند که تست‌های خونی مثل آنتی‌ژنمی CMV و تست بار ویروسی ممکن باعث نتایج منفی در شرایط بیماری روده‌ای گردند. عفونت CMV ممکن است باعث بدتر شدن کولیت اولسرو زمینه‌ای گردد. هپاتیت به‌طور شایع، خصوصاً پس از پیوند کبد رخ می‌دهد. کله‌سیستیت بدون سنگ و التهاب آدرنال (آدرنالیت) نیز گزارش شده‌اند.

در فردی که از جهات دیگر سالم است CMV به ندرت موجب مننگوانسفالیت می‌گردد. دو نوع انسفالیت CMV در بیماران مبتلا به HIV دیده می‌شود. یکی از آنها شبیه انسفالیت HIV است و به‌صورت دمانس پیشرونده بروز می‌کند. دیگری یک وتریکولوانسفالیت است که با اختلال عملکرد اعصاب کرانیال، نیستگموس، اختلال موقعیت‌یابی^۱، خواب‌آلودگی و بزرگی بطن‌ها تظاهر می‌کند. در بیماران دچار ضعف ایمنی، CMV می‌تواند باعث ایجاد پلی‌رادیکولوپاتی پیشرونده تحت حاد گردد، که اگر تشخیص و درمان قاطع صورت گیرد، در اغلب موارد برگشت‌پذیر است.

رتینیت CMV یکی از علل مهم کوری در بیماران دچار ضعف ایمنی، خصوصاً بیماران مبتلا به ایدز پیشرفته می‌باشد (فصل ۲۰۲). ضایعات اولیه شامل نواحی کوچک، کدر و سفید که نکرور گرانولر شبکه‌ای است، می‌باشد که به‌طور مرکزگرای انتشار یافته، در مراحل بعدی با نواحی خونریزی، غلاف‌دار شدن عروق و ادم شبکه همراه هستند (شکل ۱-۱۹۵). رتینوپاتی CMV را باید از سایر وضعیت‌ها از قبیل توکسوپلاسموز، کاندیدیاز و عفونت با ویروس هرپس سیمپلکس افتراق داد.

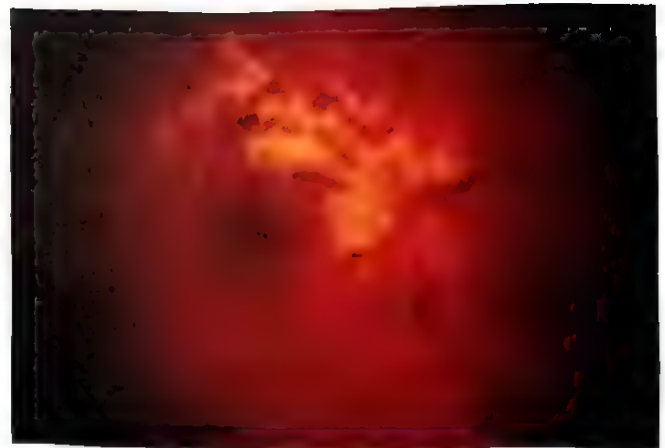
عفونت‌های مرکبار CMV اغلب با ویرمی پایدار و گرفتاری دستگاه‌های عضوی متعدد همراه‌اند. ارتشاحهای پیشرونده‌ی ریوی، پان‌سیتوپنی، افزایش آمیلاز خون، و افت فشارخون از خصوصیات بارزی هستند که اغلب توأم با عفونت‌های ثانویه باکتریال، قارچی یا تک‌یاخته‌ای دیده می‌شوند. در اغلب این موارد نکرور وسیع آدرنال یا انکلوزیون‌های CMV در اتوپسی‌ها اثبات می‌شود که همراه با درگیری CMV بسیاری از اعضای دیگر می‌باشد.

می‌شود. اگر تیتراژ CMV بالا باشد همانگونه که غالباً در عفونت‌های منتشر مادرزادی و بیماران مبتلا به ایدز دیده می‌شود، اثرات سیتوپاتیک مشخص در مدت چند روز قابل شناسایی‌اند. با این حال در برخی از شرایط (مانند مونوکلئوز CMV) تیتراژ ویروسی پایین است و ظهور اثرات سیتوپاتیک چندین هفته وقت می‌گیرد. بسیاری از آزمایشگاه‌ها با استفاده از روش کشت بافتی یک شبه (shell vial assay) به تشخیص می‌رسند، در این روش از سانتریفوژ و یک روش شناسایی ایمنوسیتوشیمیایی استفاده می‌کند. در این روش از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال بر ضد آنتی‌ژن فوری اولیه CMV بهره می‌گیرند. جداسازی ویروس از ادار، مدفوع یا بزاق به تنهایی عفونت حاد را مسجل نمی‌کند؛ زیرا که دفع ویروس از این قسمت‌ها ممکن است برای ماه‌ها یا سال‌ها پس از بیماری ادامه داشته باشد. شناسایی ویروسی CMV با QNAT یا تست کردن آنتی‌ژن‌های عامل پیش‌بینی‌کننده بهتری برای عفونت حاد است.

ارزیابی‌های سرولوژیک متعددی آنتی‌بادی علیه CMV را می‌سنجند. افزایش سطح آنتی‌بادی IgG علیه CMV ممکن است تا ۴ هفته پس از عفونت اولیه قابل ردیابی نباشد و شناسایی IgM اختصاصی CMV گاهی اوقات در تشخیص عفونت اخیر یا فعال مفید است. فاکتورهای روماتوئیدی درحال گردش به‌طور معمول سبب به دست آمدن جواب مثبت کاذب از تست IgM می‌شوند. سرولوژی به ویژه برای پیش‌بینی خطر عفونت و بیماری، ناشی از CMV در دریافت‌کنندگان پیوند مفید می‌باشد و برای تشخیص بیماری حاد توصیه نشده است.

■ پیشگیری

پیشگیری از عفونت و بیماری CMV در دریافت‌کنندگان پیوند عضو و پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز معمولاً مبتنی بر یکی از دو روش زیر است: پروفیلاکسی فراگیر یا درمان پیش‌گیرانه. در پروفیلاکسی فراگیر، داروهای ضد ویروس برای مدت مشخصی (به‌طور معمول ۳ یا ۶ ماه) مصرف می‌شوند. یک کارآزمایی بالینی نشان داد که هنگامی که یک شخص سرم منفی از نظر CMV از فرد سرم مثبتی پیوند کلیه دریافت می‌کند، پروفیلاکسی با (وال) گانسیکلوویر در صورت استفاده به مدت ۲۰۰ روز نسبت به ۱۰۰ روز، در پیش‌گیری اثر بیشتری دارد. در



شکل ۱-۱۹۵ عفونت سیتومگالوویروس در یک بیمار مبتلا به ایدز به صورت یک ناحیه قوسی التهاب در شبکه همراه با هموراژی و تورم دیسک بینایی نمایان می‌شود. در اغلب موارد در افتالموسکوپی مستقیم CMV به ناحیه محیطی شبکه محدود است.

■ تشخیص

تشخیص عفونت CMV معمولاً تنها براساس زمینه‌ی بالینی نمی‌تواند قابل اطمینان باشد. جداسازی ویروس CMV یا شناسایی آنتی‌ژن‌های CMV یا DNA آن از نمونه‌های بالینی مناسب روش‌های تشخیصی هستند که ترجیح داده می‌شوند. رایج‌ترین روش شناسایی، سنجش کپی اسید نوکلئیک^۱ (QNAT) CMV با کمک تکنولوژی واکنش زنجیره‌ی پلی‌مرز (PCR) می‌باشد، برای این کار می‌توان از خون یا سایر نمونه‌ها استفاده کرد؛ برخی مراکز از آزمایش آنتی‌ژن‌های CMV استفاده می‌کنند، که نوعی آزمایش ایمنونوفلورسانسی برای ردیابی آنتی‌ژن‌های CMV (PP65) در لکوسیت‌های خون محیطی می‌باشد. چنین آزمایشاتی ممکن است چندین روز زودتر از روش‌های کشت نتیجه‌ی مثبت را نشان دهند. QNAT ممکن است خطر پیشرفت بیماری را، خصوصاً در میزبان‌های دارای ضعف ایمنی، پیش‌بینی کند. وجود DNA ویروس CMV در مایع مغزی - نخاعی در تشخیص پلی‌رادیکولوپاتی یا انسفالیت ناشی از CMV کمک‌کننده است. یک استاندارد سنجش بین‌المللی تازه به کاهش اختلاف در نتایج تست بار ویروسی کمک کرده است.

دفع ویروس و/یا ویروسی به راحتی توسط کشت نمونه‌های مناسب روی لایه‌های منفرد فیبروبلاست انسانی مشخص

1- quantitative nucleic acid testing

دهد، هر چند هیچ یک از آن‌ها در درمان بیماری فعال CMV مؤثر نیست.

درمان

عفونت سیتومگالوویروس

گانسیکلوویر که یک مشتق گوانوزینی است، به‌طور مشخصی نسبت به آسیکلوویر علیه CMV از فعالیت بیشتری برخوردار است و پس از تغییر شکل داخل سلولی توسط فسفوترانسفراز ویروسی کد شده توسط ناحیه UL97 از ژنوم CMV، گانسیکلوویر تری فسفات به‌عنوان یک مهارکننده انتخابی DNA پلی‌مراز CMV عمل می‌کند. مطالعات بالینی متعدد صورت گرفته روی مبتلایان به HIV که جهت درمان رتینیت یا کولیت ناشی از CMV، گانسیکلوویر دریافت کرده‌اند، میزان پاسخ را ۷۰ تا ۹۰٪ نشان داده‌اند. در عفونت‌های شدید (مثل پنومونی CMV در دریافت‌کنندگان HSCT) تجویز گانسیکلوویر اغلب به همراه ایمونوگلوبولین CMV است. گانسیکلوویر پیش‌گیری‌کننده یا مهارکننده ممکن است در افراد دریافت‌کننده HSCT یا پیوند اعضای که در معرض خطر بالایی هستند، مفید باشد (به‌طور مثال افرادی که قبل از پیوند سرم مثبت از نظر CMV هستند). در بسیاری از بیماران مبتلا به HIV با تعداد سلول CD4+ T پایین مداوم و بیماری CMV، در صورت قطع درمان با گانسیکلوویر عود بالینی و ویرولوژیک بیماری قطعاً روی می‌دهد. بنابراین درمان طولانی‌مدت نگهدارنده در این بیماران توصیه می‌شود. مقاومت به گانسیکلوویر در بیمارانی که بیش از ۳ ماه تحت درمان هستند، شایع‌تر است که این مقاومت معمولاً به علت جهش در ژن UL97 CMV (یا با شیوع کمتر، جهش در ژن UL54) می‌باشد. ظهور تعیین ژنوتیپ CMV برای جهش‌های مقاومتی، امکان کسب سریع اطلاعات در مورد روش‌های درمان بهینه برای ویروس مقاوم از نظر کلینیکی را فراهم کرده است.

والگانسیکلوویر پیش‌داروی خوراکی در دسترس زیستی است که به‌سرعت در بافت‌های روده و کبد به گانسیکلوویر متابولیزه می‌شود. تقریباً ۷۰-۶۰ درصد دوز خوراکی والگانسیکلوویر جذب می‌گردد. سطح خونی

درمان پیش‌گیرانه بیماران به‌طور هفتگی برای ویرمی ناشی از CMV پایش می‌شوند، و هنگامی که ویرمی یافت شود درمان آنتی‌ویروسی شروع می‌شود. به خاطر اثرات سرکوب‌کنندگی مغز استخوان در پروفیلاکسی فراگیر، در دریافت‌کنندگان پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز معمولاً از درمان پیش‌گیرانه استفاده می‌شود. لترمموویر^۱ که اخیراً تأیید شده است، اجازه پیش‌گیری در بیماران پرخطر را می‌دهد. در مورد بیماران با عفونت HIV با استفاده از درمان ضد رتروویروسی کافی جهت حفظ سلول‌های CD4+ T بالای ۱۰۰ عدد در هر میکرولیتر، از بیماری ارگان انتهایی در اثر CMV می‌توان به بهترین نحو پیش‌گیری کرد. پیشگیری اولیه با گانسیکلوویر یا والگانسیکلوویر توصیه نمی‌شود.

ارزیابی‌های بسیار دیگری در مورد پیش‌گیری از انتقال CMV به بیمارانی که با CMV برخورد نداشته‌اند و ریسک خطر بالایی دارند، مفید خواهد بود. استفاده از خون‌های سرم منفی از نظر CMV یا فاقد گلبول‌های سفید به شکل قابل توجهی میزان انتقال از طریق ترانسفوزیون را کاهش می‌دهد. در یک مطالعه‌ی کنترل‌شده با دارونما، نوعی واکسن از گلیکوپروتئین CMV B میزان عفونت در میان ۴۶۴ خانم سرم منفی از نظر CMV را کاهش داد؛ این نتیجه احتمال این که این واکسن آزمایشی میزان عفونت مادرزادی را کاهش خواهد داد بالا می‌برد، اما مطالعات بیشتری برای اعتبار بخشیدن به این یافته مورد نیاز است. یک ویروس با نقص همانندسازی مشروط به نام V160، در مرحله ۲ کارآزمایی بالینی است؛ واکسن از ویروس زنده ضعیف شده AD169 مشتق شده است و از نظر ژنتیکی اصلاح گردیده تا بیان کمپلکس پنتامریک pUL128-131 gH/ gL را برگرداند. نوعی واکسن از گلیکوپروتئین CMV B همراه با MF59 به عنوان ادجوانت در کاهش ریسک و مدت زمان ویرمی در هر دو گروه سرم مثبت و سرم منفی از میان دریافت‌کنندگان پیوند کلیه که در معرض خطر عفونت CMV بودند، مفید واقع شد. ایمونوگلوبولین‌های CMV در چندین موقعیت بالینی مطالعه شده است (عفونت اولیه CMV در بارداری، پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز، پیوند ارگان توپر) و نتایج متناقضی به همراه داشته است، و خیلی کمتر در حیطه داروهای ضد ویروسی مؤثر متعدد به کار می‌رود.

استفاده از آسیکلوویر یا والاسیکلوویر به صورت پروفیلاکتیک با دوز بالا در دریافت‌کنندگان پیوند کلیه، ممکن است میزان عفونت و بیماری ناشی از CMV را در آن‌ها کاهش

نیاز به پمپ انفوزیونی و کنترل دقیق بالینی می‌باشد. با تجویز مایعات زیاد و تعدیل دوز در موارد وجود اختلال کلیوی، می‌توان از میزان سمیت فوسکارنت کاست. اگر بیمار قادر به تحمل بار سالین نمی‌باشد (به‌طور مثال در کاردیومیوپاتی) باید از مصرف فوسکارنت پرهیز کرد. دوز اولیه برای شروع ۶۰ mg به ازای هر کیلوگرم وزن بدن هر ۸ ساعت به مدت ۲ هفته است، هرچند ۹۰ mg به ازای هر کیلوگرم وزن بدن هر ۱۲ ساعت نیز به همان میزان مؤثر است و سمیت بیشتری ندارد. انفوزیون‌های نگهدارنده باید ۹۰-۱۲۰ mg به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز را تأمین کنند. ترکیب خوراکی این دارو در دسترس نمی‌باشد. در طی درمان درازمدت ممکن است ویروس‌های مقاوم به درمان پدیدار شوند. این دارو بیش از همه پس از HSCT استفاده می‌شود تا از اثرات سرکوبگری مغز استخوان گانسیکلوویر جلوگیری به عمل آید؛ به طور کلی برای عفونت‌های CMV مقاوم به گانسیکلوویر، فوسکارنت نیز به عنوان انتخاب اول در نظر گرفته می‌شود.

سیدوفوویر^۱ یک آنالوگ نوکلئوتیدی با نیمه عمر داخل سلولی طولانی می‌باشد که این نیمه عمر طولانی تجویز متناوب دارو را به صورت وریدی امکان‌پذیر می‌کند. رژیم اولیه به‌صورت ۵ mg به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در هر هفته به مدت ۲ هفته و به‌دنبال آن دوز نگهدارنده ۵-۳ mg به ازای هر کیلوگرم وزن بدن هر ۲ هفته می‌باشد. سیدوفوویر می‌تواند سمیت کلیوی شدیدی ایجاد کند، این عارضه وابسته به دوز می‌باشد و سبب آسیب توبول پروگزیمال می‌شود؛ هر چند این واکنش‌های جانبی را می‌توان با استفاده از پروبنیسید و تزریق سرم نمکی تخفیف داد. سینوفوویر به طور اولیه علیه ویروس مقاوم به گانسیکلوویر استفاده می‌شود.

گزارش شده است که درمان‌های تجربی مثل ماریباویر^۲ برای درمان عفونت بعد از HSCT و عفونت‌های مقاوم/سخت CMV مؤثر بوده که فاز ۳ کارآزمایی در حال انجام است. لترموویر برای پروفیلاکسی بعد از HSCT کارآیی دارد ولی باعث القای سریع مقاومت زمانی که حین عفونت فعال به کار رود می‌شود.

گانسیکلوویر که به‌دنبال تجویز دوز ۹۰۰ میلی‌گرمی والگانسیکلوویر خوراکی ایجاد می‌شود مشابه تجویز گانسیکلوویر وریدی با دوز ۵ mg به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن است. به نظر می‌رسد والگانسیکلوویر در رژیم‌های درمانی اولیه و نگهدارنده‌ی CMV به اندازه‌ی گانسیکلوویر وریدی مؤثر باشد، به علاوه مصرف خوراکی و راحتی دارد، همچنین عوارض جانبی و میزان مقاومت دارویی در هر دو مشابه است.

درمان با گانسیکلوویر یا والگانسیکلوویر برای بیماری CMV شامل یک دوره اولیه ۱۴ تا ۲۱ روزه می‌باشد (۵ mg به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت وریدی ۲ بار در روز برای گانسیکلوویر یا ۹۰۰ mg خوراکی دو بار در روز در مورد والگانسیکلوویر) که گاهی به دنبال آن رژیم نگهدارنده تجویز می‌گردد (به طور مثال، والگانسیکلوویر ۹۰۰ mg در روز) نوتروپنی خون محیطی در تقریباً یک چهارم از بیماران درمان شده دیده می‌شود اما معمولاً به وسیله‌ی تزریق عوامل تحریک‌کننده کلتی‌های گرانولوسیت یا گرانولوسیت ماکروفاژ بهبود می‌یابد. استفاده از درمان نگهدارنده باید منوط به سطح کلی سرکوب ایمنی و خطر عود بیماری باشد. در بیماران مبتلا به HIV که در زمان دریافت درمان ضدویروسی دچار افزایش دایمی (۳-۶ ماه) سلول‌های CD4+T می‌شوند (بالتر از ۱۰۰ در هر میکرولیتر) باید درمان نگهدارنده متوقف شود. دوره‌های طولانی (۶ ماهه) والگانسیکلوویر در مقایسه با دوره‌های کوتاه‌تر (۶ هفته) اثرات مفیدتری روی شنوایی و تکامل نوزادانی با عفونت CMV مادرزادی داشته است.

برای درمان رتینیت CMV برخی پزشکان تزریق گانسیکلوویر یا فوسکارنت داخل ویتره را به همراه والگانسیکلوویر خوراکی ترجیح می‌دهند تا گانسیکلوویر وریدی؛ گرچه کارآزمایی‌هایی بالینی این دو راه را مقایسه نکرده است. فوسکارنت (سدیم فسفونوفورمات) DNA پلی‌مراز CMV را مهار می‌کند. از آنجایی که این دارو برای فعالیت نیازی به فسفوریلاسیون ندارد، علیه اغلب نمونه‌های CMV مقاوم به گانسیکلوویر نیز مؤثر است. فوسکارنت کمتر از گانسیکلوویر تحمل می‌شود و سبب مسمومیت‌های قابل توجهی از قبیل اختلال عمل کلیه‌ها، هیپومنیزیمی، هیپوکالمی، هیپوکلسمی، زخم‌های تناسلی، سوزش ادرار، تهوع و یارسوزی می‌شود. به علاوه برای تجویز فوسکارنت

هرپس ویروس انسانی (HHV) نوع ۸ و ۷ و ۶

■ HHV-7, HHV-6

میزان سرم مثبت بودن برای HHV-6 و HHV-7 به طور کلی در جهان بالاست. ویروس هرپس انسانی نوع ۶ (HHV-6)، اولین بار در سال ۱۹۸۶ از لکوسیت‌های خون محیطی شش بیمار که مبتلا به اختلالات لنفوپرولیفراتیو مختلف بودند، جدا گردید. دو نوع متمایز از نظر ژنتیکی آن (HHV-6A و HHV-6B) هم‌اکنون شناسایی شده‌اند. به نظر می‌رسد HHV-6 از طریق بزاق و احتمالاً ترشحات تناسلی انتقال می‌یابد.

عفونت با HHV-6 به‌طور شایع در دوران شیرخوارگی هنگامی که آنتی‌بادی‌های مادری از بین می‌رود، دیده می‌شود. حداکثر سن اکتساب عفونت ۲۱-۹ ماهگی است؛ تا ۲۴ ماهگی، میزان مثبت شدن سرم به ۸۰٪ می‌رسد. به نظر می‌آید، برادر و خواهرهای بزرگتر به عنوان منبع انتقال عفونت عمل می‌کنند. عفونت‌های مادرزادی نیز مشاهده شده است و حدود ۱ درصد نوزادان مبتلا به HHV-6 هستند؛ عفونت جفتی با HHV-6 نیز گزارش شده است. عفونت مادرزادی معمولاً بدون علامت است، اگرچه نقایص خفیف عصبی توصیف شده‌اند. بیشتر بچه‌های مبتلا شده بعد از زایمان، علامت‌دار می‌شوند (تب، بهانه‌گیری و اسهال). در تعداد کمی سبب اگزانتوم سوبیتوم (روزئولا اینفانتوم، شکل A1-5 را ببینید) می‌شود. اگزانتوم سوبیتوم بیماری شایعی است که با تب و به دنبال آن راش‌های جلدی، ظاهر می‌کند. HHV-6 عامل تقریباً ۲۰-۱۰٪ از موارد تشنج‌های ناشی از تب بدون بثورات در دوران شیرخوارگی است. بعد از عفونت اولیه، HHV-6 در سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی، دستگاه عصبی مرکزی، غدد بزاقی و دستگاه تناسلی زنانه باقی می‌ماند. در گروه‌های سنی بزرگتر، HHV-6 سبب سندرم‌های منونوکلئوزی؛ در بیمار مبتلا به ضعف ایمنی انسفالیت، پنومونیت، هپاتیت سن‌سیشیال سلول ژانت، و بیماری منتشر می‌شود. در دریافت‌کنندگان پیوند، عفونت HHV-6 ممکن است سبب اختلال عملکرد عضو پیوندی گردد. در دریافت‌کنندگان پیوند سلول بنیادی هماتوپوئیک، انسفالیت لیمبیک حاد مرتبط با HHV-6 مشاهده شده است؛ ویژگی‌های این بیماری شامل از دست دادن حافظه، گیجی، تشنج، هیپوناترمی، و نتایج غیرعادی در الکتروانسفالوگرافی و MRI، می‌باشد. میزان بالای بارپلاسمایی HHV-6 DNA در گیرندگان HSCT با افزایش میزان دهندگان با ناسازگاری آلی، استفاده از گلوکوکورتیکوئیدها، تأخیر

در گرفتن پیوند پلاکت و مونوسیت، ایجاد انسفالیت لیمبیک و افزایش مرگ‌ومیر ناشی از تمام علل در ارتباط است. سرع لوب تمپورال مزایل با عفونت‌های HHV-6 مرتبط بوده است و همانند بسیاری از ویروس‌های دیگر، HHV-6 نیز در پاتوژنز مالتیپل اسکلروزیس نقشی دارد، اگرچه برای آنکه بفهمیم این نقش صرفاً یک ارتباط است یا آنکه علت اصلی، مطالعات بیشتری لازم است.

HHV-7 در سال ۱۹۹۰ از لنفوسیت‌های T خون محیطی یک مرد ۲۶ ساله سالم جدا گردید. این ویروس، اغلب بچه‌ها را درگیر می‌کند، اگرچه سن درگیری نسبت به HHV-6 بالاتر است. HHV-7 به‌طور شایعی در بزاق وجود دارد، بزاق به عنوان منبع اصلی احتمالی بیماری مطرح است؛ شیر پستان و ترشحات سرویکال نیز ممکن است حامل ویروس باشند. ویرمی می‌تواند با عفونت اولیه یا فعالیت مجدد همراه باشد. شایع‌ترین تظاهرات بالینی عفونت HHV-7 در بچه‌ها، تب و تشنج است. در بعضی از بچه‌ها، علایم گوارشی یا تنفسی بروز می‌کند. ارتباطی مابین HHV-7 و پیتیریا زیس روزه^۱ یافت شده، اما مطالعات بیشتر برای اثبات این ارتباط باید صورت گیرند.

در صورتی که در گیرندگان پیوند، عفونت با CMV، HHV-6 و HHV-7 وجود داشته باشد، موجب ایجاد اشکال در تمایز بین نقش هر یک از این عوامل ویروسی در سندرم‌های بالینی افراد می‌شود. به نظر می‌آید که HHV-6 و HHV-7 به گانسیکلوویر و فوسکارنت حساس هستند، ولی شواهد قطعی مبنی بر پاسخ‌های بالینی در دسترس نمی‌باشد.

■ HHV-8

در طی سالهای ۱۹۹۴ و ۱۹۹۵، رشته DNA منحصر به فردی شبیه هرپس ویروس جدا شده از بافت‌های سارکوم کاپوزی (KS) و لنفوم با منشأ حفرات بدن بیماران مبتلا به HIV گزارش شده است. ویروسی که این زنجیره‌ها از آن جدا شده بود به‌عنوان HHV-8 یا هرپس مرتبط با ویروس سارکوم کاپوزی (KSHV) نامیده شده است. به نظر می‌آید HHV-8 که موجب آلوده شدن لنفوسیت‌های B، ماکروفاژها، و هر دوی سلول‌های اندوتلیال و اپی‌تلیال می‌شود، نه تنها از نظر علتی با KS و با زیرگروهی از لنفوم‌های سلول‌های B حفرات بدن وابسته به ایدز (لنفوم افیوزن اولیه) مرتبط است، بلکه با بیماری کاسلمن چندکانونی^۲

1- pityriasis rosea

2- Multicentric Castelman's disease

منجر به کاهش قابل توجهی در شیوع KS در افراد با عفونت همزمان HHV-8 و HIV در مناطق غنی از منابع شده است. HHV-8 در شرایط آزمایشگاهی نسبت به گانسیکلوویر، فوسکارنت و سیدوفوویر حساس است. یک کارآزمایی متقاطع تصادفی کوچک، دو سرکوب، کنترل شده با دارونما نشان داد که والگاسیکلوویر خوراکی که یک بار در روز تجویز شود، همانندسازی HHV-8 را کاهش می دهد. با این حال مزایای بالینی والگاسیکلوویر یا داروهای دیگر در عفونت HHV-8 هنوز مشخص نشده است. سیرولیموس علاوه بر سرکوب ایمنی به شکل کارآمد، پیشروی KS پوستی را در دریافت کنندگان پیوند کلیه مهار می کند. ریتوکسیمب به تنهایی یا در ترکیب با شیمی درمانی می تواند منجر به بقای بیش از ۹۰٪ در ۵ سال در بیماری کاسلن چند مرکزی مرتبط با HHV-8 گردد.

■ برای مطالعه بیشتر

■ CYTOMEGALOVIRUS

GUNKEL J et al: Outcome of preterm infants with postnatal cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 141:e20170635, 2018.

KIMBERLIN DW et al: Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med* 372:933, 2015.

KOTTON CN et al: The third international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation* 102:900, 2018.

LERUEZ-VILLE M et al: Cytomegalovirus infection during pregnancy: State of the science. *Am J Obstet Gynecol* 223:330, 2020.

PLOTKIN SA et al: The status of vaccine development against the human cytomegalovirus. *J Infect Dis* 5:S113, 2020.

RAWLINSON WD et al: Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: Consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis* 17:e177, 2017.

WHITLEY R (ed): Cytomegalovirus infection: Advancing strategies for prevention and treatment. *J Infect Dis* 221:S1, 2020.

■ HUMAN HERPESVIRUS (HHV) TYPES 6, 7, AND 8

CESARO S et al: Incidence and outcome of Kaposi

که اختلال لنفویرولیفرا تئو سلول های B است نیز ارتباط دارد. همراهی HHV-8 با بسیاری بیماری های دیگر نیز گزارش شده، اما تأیید نشده است.

سرم مثبت از نظر HHV-8 در تمام جهان اتفاق می افتد، و اندمیک بودن بالای آن در برخی مناطق، میزان وقوع بیماری را تحت تأثیر قرار می دهد. برخلاف سایر عفونت های هرپس ویروسی، عفونت HHV-8 در برخی نواحی جغرافیایی (نظیر آفریقای مرکزی و جنوبی) شایعتر از نواحی دیگر است (آمریکای شمالی، آسیا و اروپای شمالی). در مناطقی که شیوع HHV-8 بالاست، ابتلا در دوران کودکی رخ می دهد و مثبت شدن سرم با خانواده هایی که کودکان متعددی دارند که ظروف آب و غذای خود را به طور اشتراکی مصرف می کنند، ارتباط دارد؛ HHV-8 ممکن است از طریق بزاق منتقل شود. در مناطق با شیوع پایین عفونت، ابتلا معمولاً در بالغین و احتمالاً از طریق تماس جنسی اتفاق می افتد. به نظر می آید اپیدمی های همزمان HIV-1 و HHV-8 که در اواخر دهه ۱۹۷۰ و اوایل دهه ۱۹۸۰ در میان جمعیت های خاصی (نظیر مردان همجنس باز) رخ داد ناشی از تکرار همراهی ایدز و KS بوده است. همچنین انتقال HHV-8 ممکن است با پیوند اعضا، استفاده از مواد مخدر تزریقی و انتقال خون نیز مرتبط باشد. با این حال، سرایت از طریق انتقال خون یا پیوند عضو در ایالات متحده تقریباً نادر است.

عفونت اولیه HHV-8 در میان بچه های سالم از نظر ایمنی، ممکن است با تب و بثورات ماکولوپاپولر بروز نماید. در میان افرادی که سیستم ایمنی سالمی دارند بروز عفونت مزمن بدون علامت یک قانون است و اختلالات نئوپلاستیک به طور کلی فقط پس از سرکوب سیستم ایمنی دیده می شود. افرادی که سیستم ایمنی ضعیفی دارند و مبتلا به عفونت اولیه می شوند، ممکن است با تب، بزرگی طحال، هیپرپلازی لنفوئید، پانسیتوپنی یا KS با شروع سریع مراجعه کنند. بررسی های کمی DNA HHV-8 حاکی از ارجحیت سلول هایی که بطور نهفته عفونی شده اند در ضایعات KS و همچنین همانندسازی لیتیک مکرر در بیماری کاسلن چندکانونی است. سندرم سیتوکینی التهابی هرپس ویروس مرتبط با KS (KICS) (شامل تب، لنفادنوپاتی، هپاتواسپلنومگالی، سیتوپنی و سطوح بالای HHV-8، اینترلوکین ۶ انسانی و ویروسی، اینترلوکین ۱۰ انسانی) در برخی بیماران مبتلا به HIV توصیف شده و همراه با میزان مرگومیر بالایی است.

درمان های ضد رتروویروسی مؤثر در افراد آلوده به HIV

این، پاکس ویروس طبقه‌بندی شده ناکامل به عنوان علت بیماری انسان گزارش شده است. جدول ۱-۱۹۶ این ویروس‌ها را نشان می‌دهد که اغلب آنها زئونوز هستند و برخی از خصوصیات اپیدمیولوژیک آنها را لیست نماید.

■ اپیدمیولوژی

اغلب پاکس ویروس‌هایی که انسان‌ها را آلود می‌کنند از طریق تماس و نه از طریق راه تنفسی انتشار می‌یابند و بنابراین کمتر مستعد ایجاد اپیدمی می‌باشند. استثنائات قابل توجه گونه‌های ارتوپاکس ویروس (ویروس‌های واریولا و آبله میمونی) هستند که می‌توانند هم از طریق قطرات تنفسی و هم از طریق تماس مستقیم انتقال یابند. در شرایطی نادر که به نظر می‌رسد نزدیک به پایان تلاش‌های جهانی برای ریشه‌کنی آبله بوده است، گزارش شد که به نظر می‌رسد ویروس واریولا در یک بیمارستان آلمان در Meschede از طریق آئروسول منتقل می‌شود. به نظر می‌رسد که ویروس آبله میمونی از طریق رسیدگی یا سایر تماس‌های مستقیم با حیوانات آلوده که منجر به قرار گرفتن در معرض پوست یا مخاط می‌گردد، منتشر شود؛ سپس این ویروس بین انسان‌ها یا از راه تنفسی یا از راه تماس منتشر می‌شود.

این نگرانی وجود دارد که افزایش تعداد موارد آبله میمونی از کشورهای گزارش شده است که بیماری اندمیک در نظر گرفته می‌شود و تعداد بیشتری طغیان در چند سال گذشته گزارش گردیده. موارد متعددی در نیجریه، کامرون، جمهوری آفریقای مرکزی و جمهوری دموکراتیک کنگو در طی ۵ سال گذشته گزارش شده است. در برخی موارد، این اولین گزارش ملی از این بیماری از زمان شناسایی آن در انسان در اواخر دهه ۱۹۷۰ و ۱۹۸۰ است؛ بنابراین این افزایش ممکن است ناشی از تلاش‌های نظارتی بیشتر باشد. یک مدل اخیر مطالعه که توسط سازمان بهداشت جهانی (WHO) مورد حمایت قرار گرفت به میزان تولیدمثل مؤثر (R0) نگاه کرد و پیشنهاد نمود که آبله میمونی ممکن است در حال حاضر یک بیماری با قدرت انتشار به صورت اپیدمی از طریق تعاملات انسانی باشد و این که چنین انتشاری نیازی به تماس‌های مکرر با حیات وحش آلوده ندارد. این مشاهده یک تناقض در یافته‌های مطالعاتی است که توسط WHO حمایت شده‌اند و در دهه ۱۹۸۰ تکمیل گردیدند و به عنوان بخشی از تأییدیه ریشه‌کنی آبله بودند. این انتشار بیماری ممکن است تاحدودی به دلیل کم رنگ شدن ایمنی ایجاد شده

sarcoma after hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective analysis and a review of the literature, on behalf of infectious diseases working party of EBMT. Bone Marrow Transplant 55:110, 2019.

CRABTREE K et al: Association of household food-and drink-sharing practices with human herpesvirus 8 seroconversion in a cohort of Zambian children. J Infect Dis 216:842, 2017.

EL-MALLAWANY N K et al: Kaposi sarcoma herpesvirus inflammatory cytokine syndrome-like clinical presentation in human immunodeficiency virus-infected children in Malawi. Clin Infect Dis 69:2022, 2019.

LURAIN K et al: Treatment of Kaposi sarcoma herpesvirus-associated multicentric Castleman disease. Hematol Oncol Clin North Am 75:32 2018.

MADAN RP et al: Human herpesvirus 6, 7, and 8 in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clinical Transplantation 33:e13518, 2019.

۱۹۶
مولوسکوم کونتازیوزوم،
آبله میمونی و سایر
عفونت‌های پاکس
ویروس‌ها
Inger K. Damon

پاکس ویروس‌ها

■ تعریف و اتیولوژی

پاکس ویروس‌ها یک خانواده از DNA ویروس‌های دورشته‌ای هستند که ساختار ژنومیک به طور کلی در زیر خانواده‌ها، نسل‌ها و گونه‌ها حفظ شده است. بخش مرکزی ژنوم که می‌تواند تا طیف حداکثر ۲۰۰ Kb باشد ساختارهای خواندن باز (ORFs) را کد می‌کند که برای همانندسازی یا بسته‌بندی ویرونی لازم است. انتهای چپ و راست ژنوم، ژن‌های گریز ایمنی یا ORFs تعامل میزبان را کدگذاری می‌کنند. تکمیل ORFs در طول نسل‌های مختلف تا حد زیادی مسؤول تفاوت‌ها در تظاهرات بیماری و/یا محدوده میزبان ویروس می‌باشد. چهار نسل پاکس ویروس‌ها عبارتند از گونه‌هایی که می‌توانند انسان‌ها را آلوده کنند؛ علاوه بر

معرض قرار گرفتن پوست با ضایعات ایجاد شده در محل تماس رخ می‌دهد. سایر عوامل اپیدمیولوژیک در جدول ۱۹۶-۱ مطرح گردیده‌اند.

■ پاتوژنز

تصور می‌شود که پاتوژنز عفونت‌های ارتوپاکس ویروس انتشار سیستمیک عفونت را از محل ورود ویروس تا گره‌های لنفی لوکال درگیر می‌کند، فاز بعدی که در آن سایر بافت‌های لنفوتیکولار محل قرارگیری ویروس می‌شود، در نهایتاً ویرمی علامتدار (تب‌دار) که پوست را دانه دانه می‌کند، ایجاد می‌شود. شدت بیماری تحت تأثیر میزانی که ایمنی ذاتی و پاسخ‌های اینترفرون مراحل اولیه عفونت را کنترل می‌کنند قرار می‌گیرد. در افراد دچار ضعف ایمنی، تظاهرات سیستمیک شدیدتری دیده می‌شود. یک مسأله در این مورد شامل حوادث نامطلوبی است که مرتبط با واکسیناسیون آبله (ویروس واکسینیا) است. افراد با سیستم ایمنی دست نخورده دچار ضایعه‌ای در محل ورود ۳-۴ روز بعد از واکسیناسیون می‌شوند؛ ۷-۱۰ روز بعد از تلقیح ضایعه وزیکولار و پوسچولار می‌گردد. در برخی موارد، لنفانژیت، لنفادنوپاتی و/یا تب مورد توجه قرار می‌گیرند. بعد از ۱۴ روز، ضایعه شروع به پوسته پوسته شدن می‌کند. در مقابل، افراد با اگزما یا درماتیت آتوپیک می‌توانند دچار اگزما واکسیناتوم شوند و افرادی که سرکوب ایمنی یا ضعف ایمنی دارند می‌توانند دچار واکسینای پیشرونده گردند. در این موارد، انتشار یا رشد ویروس واکسینیا بدون بررسی ادامه می‌یابد و انتشار سیستمیک بیماری یا رشد پیشرونده محل القای ویروس مورد توجه قرار می‌گیرد (رشد پیشرونده محل القای ویروس بدون پاسخ التهابی است). واکسینای ژنرالیزه با راش منتشر در بیماران مبتلا به HIV/AIDS تأیید شده است. پاسخ‌های راش التهابی اغلب به اشتباه به صورت واکسینای ژنرالیزه طبقه‌بندی می‌شود. سایر عفونت‌های پاکس ویروس - با استثنای احتمالی عفونت یاتاپاکس ویروس که در آن پاتوژنز بیماری به خوبی شناخته نشده است - احتمالاً فقط شامل رشد موضعی ویروس در محل تلقیح یا تلقیح مجدد می‌باشد. در برخی میزبان‌های دچار سرکوب ایمنی، ضایعاتی که توسط عفونت‌های پاراپاکس ویروس ایجاد می‌شوند می‌توانند کاملاً وسیع باشند؛ چنین ضایعاتی به نام «ارف غول آسا» نامیده می‌شوند.

جدول ۱۹۶-۱. عفونت ایجاد شده توسط پاکس ویروس‌ها در انسان‌ها

GENUS, SPECIES	GEOGRAPHY	ZOONOTIC CHARACTERISTICS
Orthopoxvirus		
Variola	Eradicated, formerly worldwide	Solely a human pathogen
Monkeypox	Africa	Squirrel species, Gambian rats, and dormice implicated as potential reservoir species; other species effective in transmitting disease to humans (pet North American prairie dogs); can be acquired during hunting/preparation of African wildlife for nutritional protein source
Cowpox	Europe	Rodents as reservoir; outbreaks associated with rodent pet trade; cats also effective transmitters of illness; previously, dairy cow teat lesions linked to human cutaneous lesions
Vaccinia and vaccinia-like viruses (e.g., buffalopox, Cantagalo, Araçatuba)	India and South America	Rodents suspected as a potential reservoir; localized lesions on cattle or other ruminants (e.g., water buffalo for buffalopox) responsible for most human infections
AK2015	United States (Alaska)	Under investigation
Akhmeta	Georgia (country)	Woodmice (<i>Apodemus</i> spp.)
Molluscipoxvirus		
Molluscum contagiosum	Worldwide	Thought to be solely a human pathogen; closely related viruses described in other mammals
Parapoxvirus		
Orf	Worldwide	Handling of infected sheep and goats primarily responsible for transmission to humans; fomites?
Pseudocowpox	Worldwide	Handling of infected dairy cattle; fomites?
Bovine papular stomatitis	Worldwide	Handling of infected beef cattle
Deerpox	U.S. deer herds	Handling of infected deer
Sealpox	Seal/pinniped colonies worldwide	Handling of infected pinnipeds
Yatapoxvirus		
Tanapox	Africa	Possible nonhuman primate reservoir
Unclassified poxvirus		
NY-014*	United States (New York State)	Unknown

*Possibly an orthopoxvirus.

توسط واکسن آبله (ویروس واکسینیا) باشد.

سایر ارتوپاکس ویروس‌ها (جدول ۱۹۶-۱) به نظر می‌رسد که فقط از طریق تماس یا در معرض قرار گرفتن پوستی/مخاطی با حیوانات آلوده (یا انسان‌ها) انتشار یابند. ویروس مولوسکوم کونتازیوزوم (MCV) احتمالاً از طریق تماس مستقیم و در معرض قرار گرفتن پوست با سایر انسان‌های آلوده منتقل می‌شود؛ MCV مشابه با ویروس واریولا فقط یک پاتوژن برای انسان‌ها در نظر گرفته می‌شود. اپیدمیولوژی تاناپاکس به خوبی شناخته نشده است. مخازن simian (شبه میمونی) فرض شده‌اند و توانایی عفونت از طریق ناقل مطرح شده است. عفونت‌های انسانی با پاراپاکس ویروس‌ها از طریق تماس مستقیم و در



رویکرد به بیمار

پاکس ویروس‌ها

معمولاً بیمار با ضایعات ندولار یا وزیکولار به پزشک مراجعه می‌کند. اجزای مهم شرح حال، مسافرت، شغل (بیشترین خطر در کارکنان آزمایشگاه، کشاورزان، شکارچیان، و پرسنل مراقبت بهداشتی)، چگونگی پیشرفت ضایعات، و سابقه تب با توجه به شروع راش هستند. حین ارزیابی بیمار، احتیاطات تماسی باید به کار رود، و اگر آبله میمونی یا آبله در نظر گرفته شده، احتیاطات تنفسی از جمله اتاق ایزولاسیون با فشار منفی باید اجرا گردد.

آهسته و تدریجی ضایعه یا ضایعات ندولار - پاپولار مورد توجه قرار می‌گیرد. ضایعه مولوسکوم کنتازیوزوم ظاهر کلاسیک مرواریدی دارد. عفونت‌های پاراپاکس ویروس «غول آسا» در افراد دچار ضعف ایمنی گزارش شده است. عفونت‌های MCV بدون درد، بدون پاسخ التهابی همراه آشکار هستند؛ آنها پایدار می‌مانند اما سپس به تدریج بعد از ۶ تا ۱۲ ماه برطرف می‌شوند. تشخیص افتراقی در عفونت‌های پاکس ویروسی عبارتند از واریسلا، yaws، عفونت پاپیلوما ویروس، و (خصوصاً در عفونت‌های پاراپاکس ویروس) آنتراکس پوستی.

■ تشخیص

در حال حاضر، شایع‌ترین ابزار آزمایشگاهی برای تشخیص عفونت پاکس ویروس، تست اسید نوکلئیک است. ابزارهای تشخیص بر پایه اسید نوکلئیک عبارتند از واکنش زنجیره پلیمراز و توالی‌بندی جهت تشخیص کامل ایزوله در برخی موارد. این تکنولوژی منجر به تشخیص تعدادی از پاکس ویروس‌های جدید که باعث عفونت انسانی می‌شوند از جمله AK2015، Akhmeta و NY-014 می‌گردد. ارتوپاکس ویروس‌ها به خوبی در اغلب کشت‌های بافتی آزمایشگاهی بالینی استاندارد رشد می‌کنند. جدا کردن پاراپاکس ویروس‌ها از طریق کشت مشکل است (سلول‌های اولیه بهترین هستند)، و MCV را نمی‌توان کشت داد. میکروسکوپ الکترونی ذرات ویروسی مشخصه بزرگ و آجری شکل بر روی رنگ‌آمیزی منفی را در صورت وجود ارتوپاکس ویروس، یاتاپاکس ویروس یا MCV تشخیص می‌دهد. پاراپاکس ویروس‌ها ساختار بیضی شکل با اسپیکول‌های متقاطع بر روی میکروسکوپ الکترونی با رنگ‌آمیزی منفی دارند. MCV ظاهر کلاسیک با اجسام هندرسون - پاترسون^۱ بر روی آنالیز پاتولوژیک نمونه بیوپسی دارد. ارزیابی‌های سرولوژیک می‌توانند واکنش‌پذیری ارتوپاکس ویروس را نشان دهند، ولی اغلب آنها قادر به افتراق بین گونه‌های ارتوپاکس ویروس نمی‌باشند چون شباهت آنتی‌ژنیک آنها گسترده است.

■ تظاهرات بالینی

اولین علامت بالینی عفونت سیستمیک پاکس ویروس، تب است که به دنبال آن روزها بعد راش شروع می‌شود. با عفونت‌های سیستمیک ارتوپاکس ویروس (خصوصاً آبله و آبله میمونی)، راش از فازهای ماکولار کلاسیک، پاپولار، وزیکولار، و پوسچولار تکامل می‌یابد (مرحله آخر با نافی شدن همراه است). توزیع خارجاز مرکز با ضایعات برجسته‌تر بر روی اندام‌ها نسبت به تنه (شکل ۱-۱۹۶) کلاسیک است. ضایعات اغلب بر روی کف دست‌ها، کف پاها، و صورت برجسته هستند. تب ثانویه یا ثالثیه می‌تواند ایجاد شود؛ تب ثالثیه گاهی اوقات نشانه بارز عفونت ثانویه باکتریایی است. زمانی که ضایعات پوسته پوسته می‌شوند و پوسته‌ها از پوست جدا می‌گردند، بیمار دیگر عفونی نیست. بیماران آلوده شده با ویروس تاناپاکس در ابتدا با تب خیلی بالا تظاهر می‌یابند که اغلب این تصور به وجود می‌آید که مالاریا گرفته‌اند و بعداً دچار ۱ تا ۱۰ ضایعه ندولار می‌شوند. سایر عفونت‌های ارتوپاکس ویروس در تظاهرشان لوکالیزه‌تر هستند و ضایعاتی دارند که احتمالاً مستقیماً در محل تماس با ویروس ایجاد می‌شوند. عفونت‌های ویروسی Akhmeta، AK2015، واکسینیا و آبله گاوی معمولاً با راش یا ضایعه لوکالیزه مرتبط هستند. در بیماران دچار ضعف ایمنی، تظاهر عفونت‌های ارتوپاکس ویروس می‌تواند طولانی یا منتشر شود.

افراد آلوده شده با سایر پاکس ویروس‌ها که باعث بیماری لوکالیزه می‌شوند (پاراپاکس ویروس‌ها و MCV) به ندرت فاز تب‌دار را گزارش می‌کنند و به جای آن گسترش

شده است. این دارو، TPOXX (تکوویریمات^۱)، به صورت تحقیقاتی برای درمان موارد جدا شده عفونت ویروس واکسینیا مرتبط با واکسیناسیون آبله یا تماس آزمایشگاهی به کار رفته است. دوز پیشنهادی برای بزرگسالان ۶۰۰mg دو بار در روز برای ۱۴ روز می‌باشد. فراهمی زیستی در صورتی که دارو با غذای چرب مصرف شود، بهترین حالت را دارد. ایمونوگلوبولین واکسینیا نیز برای درمان عوارض جانبی واکسن آبله (ویروس واکسینیا) مجوز گرفته است. دوز استاندارد ۶۰۰U/Kg وریدی می‌باشد؛ دوزی می‌تواند تکرار شود، و دوزها تا حداکثر ۹۰۰۰U/Kg می‌توانند به کار روند. برای درمان ارتوپاکس ویروس‌ها، یک داروی ضد ویروسی دیگر یعنی برینسیدوفوویر^۲ (نام تجاری Tembexa) توسط FDA برای درمان آبله در ژوئن ۲۰۲۱ تأیید شده است، و کوکتل‌های آنتی‌بادی‌های مونوکلونال نیز در حال ارزیابی هستند. درمان عفونت MCV در صورتی که رفع سریع‌تر مدنظر باشد، به صورت موردی انجام می‌شود؛ کورتاژ، نیتروژن مایع موضعی، و برخی تعدیل‌کننده‌های ایمنی بررسی شده‌اند.

■ عوارض

عفونت‌های ارتوپاکس ویروس اغلب می‌توانند بر روی بافت‌های اطراف چشم کاشته شده و منجر به کراتیت و عفونت‌های قرنیه گردند که می‌تواند باعث کوری شود. مشاهده دقیق چشم باید مدنظر قرار گیرد. تری‌فلوریدین علیه عفونت‌های چشمی فعال است.

■ پروگنوز

در میزبان‌های سالم از نظر ایمنی، اغلب عفونت‌های پاکس ویروس خود محدود هستند؛ استثنائات عبارتند از عفونت‌های ژنرالیزه ارتوپاکس ویروس که به دلیل ویروس آبله میمونی و ویروس واریولا ایجاد می‌شوند که میزان کشندگی موردی آنها ۲۰-۳۰٪ است. میزبان‌های دچار ضعف ایمنی ممکن است دچار عفونت‌های شدیدتر ارتوپاکس ویروس و پاراپاکس ویروس و پاراپاکس ویروس (واکسینای پیشرونده، اگزما واکسیناتوم) یا تظاهرات غیرمعمول (مثل اُرف غول‌آسا) گردند. عفونت‌های MCV می‌توانند در افراد دچار ضعف ایمنی منتشر



شکل ۱-۱۹۶۰ این تصاویر از ۱۹۹۷ حین بررسی طغیان آبله میمونی که در جمهوری دموکراتیک کنگو (zaire قبلی) رخ داد، به دست آمده‌اند. این تصاویر سازمان بهداشت جهانی صورت، پشت، پاها و دست‌های یک پسر جوان را با راش پوستی مشخصه ماکولوپاپولار آبله میمونی نشان می‌دهد که ظاهر آن به راش ایجاد شده توسط ویروس آبله شباهت دارد.

درمان

پاکس ویروس

درمان عفونت‌های پاکس ویروس عمدتاً حمایتی است و هدف آن اجتناب از عفونت ثانویه باکتریایی در صورتی که مناطق عمده‌ای از پوست گرفتار باشند، می‌باشد. اخیراً به عنوان بخشی از تلاش‌های آمادگی برای آبله، یک داروی ضد ویروسی فعال علیه ارتوپاکس ویروس‌ها توسط سازمان غذا و داروی (FDA) ایالات متحده برای درمان آبله تأیید

باشند. در بیماران مبتلا به AIDS، درمان مؤثر ضد رتروویروسی به پاکسازی MCV کمک خواهد کرد. سندرم التهابی بازسازی ایمنی (IRIS) با عود عفونت‌های MCV مرتبط بوده است.

■ پیشگیری

آگاهی از خطرات شغلی و ایجاد اقدامات احتیاطی سدی مناسب به طور مؤثری از اغلب عفونت‌های پاکس ویروس ممانعت به عمل می‌آورد. به منظور پیشگیری از عفونت‌های ارتوپاکس ویروس، واکسیناسیون با ویروس واکسینیا (واکسن آبله) حداقل ۸۵٪ مؤثر است. طی دوره ریشه‌کنی آبله، استفاده از واکسن واجد شرایط ۳۵ سال قبل به عنوان ۱۰۰٪ محافظت کننده در نظر گرفته شد. حین تلاش‌های نظارتی برای آبله میمونی در Zaire (جمهوری دموکراتیک کنگوی امروزی) در دهه‌های ۱۹۸۰، واکسیناسیون ۱۹-۳۰ سال قبل، ۸۵٪ محافظت‌کننده علیه بیماری در بین تماس‌های خانگی بیماران دچار آبله میمونی بود. مدت اثربخشی نامشخص است. این تخمین‌های محافظتی برای اشکال مشابه واکسن‌های آبله بر پایه ویروس واکسینیا ایجاد شدند. یک واکسن جدید ارتوپاکس ویروس با کمبود تکثیر، JYNNEOS در ایالات متحده برای پیشگیری از بیماری آبله و آبله میمونی مجوز گرفته است. این واکسن که در سلول‌های پستانداران بیش از یک دور تکرار نمی‌شود نسبت به واکسن‌های تاریخی آبله بر پایه ویروس واکسینیا که از نظر همانندسازی توانا هستند، واکنش‌زایی کمتری دارد.

انتخاب عفونت‌های پاکس ویروس

■ مولوسکوم کونتازیوزوم

ویروس مولوسکوم کونتازیوزوم احتمالاً شایع‌ترین عفونت پاکس ویروس است که توسط پزشکان در ایالات متحده دیده خواهد شد. بیماری از طریق تماس معمولاً از راه پوست ناسالم منتقل می‌شود. کودکان مبتلا می‌شوند، احتمالاً بیماری را از طریق بازی کردن منتقل می‌کنند. در بیماران مبتلا به HIV یا AIDS، بیماری می‌تواند شدید باشد. درگیری ژنیتال می‌تواند در بزرگسالان دیده شود. بیماری بالینی معمولاً با ایجاد پاپول‌های رنگ گوشت، گاهی اوقات نافدار شدن به دنبال بلوغ تشخیص داده می‌شوند. التهاب اندک ضایعات بدون درد را احاطه می‌کند. تشخیص معمولاً از طریق تظاهر کلاسیک (نافدار شدن) می‌تواند جهت افتراق آن از عفونت‌های ویروس پاپیلوما به کار رود) داده می‌شود. با این حال، بیوپسی‌های پوستی ضایعات، پاتولوژی

مشخصه را نشان خواهند داد و تست‌های PCR نیز برای تأیید تشخیص در دسترس هستند. مدیریت بالینی تفاوت می‌کند؛ درمان سیستمیک خاصی وجود ندارد. اقدامات موضعی مختلفی انجام شده است - یا روش‌های فیزیکی جهت خارج‌سازی ضایعات یا استفاده از داروهای تعدیل‌کننده ایمنی (ایمی‌کونیمود). با HIV/ AIDS، یک رژیم ضد رتروویروسی موفق که پاسخ ایمنی را بازسازی می‌کند معمولاً برای پاکسازی ویروس کافی می‌باشند. پاکسازی در میزبان‌های با ایمنی سالم می‌تواند ماه‌ها طول بکشد. احتیاطات سدی ساده می‌تواند از انتقال عفونت ویروس جلوگیری به عمل آورد.

■ ویروس آبله میمونی

بیماری آبله میمونی در مناطق افریقای غربی و مرکزی اندمیک است و در ۲۰ سال گذشته چند بار به خارج از افریقا منتقل شده است. هم بیماری اندمیک و هم بیماری صادر شده در افرادی اتفاق افتاده‌اند که با حیوانات آلوده تماس داشته‌اند و با سایر انسان‌های مبتلا به بیماری تماس داشته یا در معرض تماس تنفسی با آنها قرار گرفته‌اند. فرد آلوده هنگامی که ضایعات کلاسیک و زیکولوپوسچولار ایجاد شوند به دنبال مراقبت پزشکی خواهد رفت. این ضایعات - که حداقل یک هفته بعد از تب تظاهر می‌یابند و ممکن است به بیماری شبه سرماخوردگی نسبت داده شوند - حداقل ۲ هفته بعد از تماس اولیه با عفونت ایجاد می‌گردند. ضایعات می‌توانند پراکنده یا فراوان در تعداد باشند. همان‌طور که قبلاً بحث شد، توزیع خارج از مرکز معمولاً دیده می‌شود و کف دست‌ها و پاها نیز می‌توانند درگیر شوند. باید ضایعات صورت را به دقت ارزیابی نمود خصوصاً اگر نزدیک به چشم باشند. درگیری ملتحمه می‌تواند منجر به درگیری قرنیه و کوری به عنوان سبیل شود. مرگ در حداکثر ۱۰٪ افراد واکسن نزده (با واکسیناسیون قبلی آبله) در یک مطالعه افریقایی که در دهه‌های ۱۹۸۰ انجام گرفت گزارش شد؛ تمامی مرگ‌ها در کودکان زیر ۶ سال رخ داد. تشخیص در مرحله راش بیماری به راحتی از طریق ارزیابی خراش‌های داده شده بر روی ضایعه راش یا پوسته حاصل از ضایعه راش در حال بهبود به دست می‌آید. سطوح بالایی از ویروس را می‌توان یافت و از طریق آنالیز PCR مواد اولیه یا کشت‌های گرفته شده از خراش‌ها یا پوسته تشخیص داد. اگرچه درمان دارای مجوزی در ایالات متحده وجود ندارد، TPOXX (مجاز برای درمان آبله) علیه ویروس آبله میمونی و سایر ارتوپاکس ویروس‌ها فعالیت دارد و

طریق مراحل پاپولی کلاسیک، وزیکولار و پوسچولار قبل از پوسته پوسته شدن توسعه می‌یابند. تشخیص‌های آزمایشگاهی می‌تواند از طریق خراش دادن راش یا پوسته و آنالیز اسید نوکلئیک مواد به دست آید؛ رویکردهای شایع استفاده از PCR یا روش‌های توالی است.

درمان ضایعات معمولاً نگهدارنده است؛ هدف اجتناب از عفونت‌های باکتریایی ثانویه می‌باشد. عفونت‌های ارتوپاکس و ویروس ممکن است به درمان‌های تحقیقاتی با TPOXX یا برینسیدوفویر جواب دهند. همان‌طور که در بالا ذکر شد، ایمونوگلوبولین واکسینا برای درمان عفونت‌های واکسینا مجوز دارد.

■ برای مطالعه بیشتر

BEER EM, RAO VB: A systematic review of the epidemiology of human monkeypox outbreaks and implications for outbreak strategy. PLoS Negl Trop Dis 13:e0007791, 2019.

MEZA-ROMERO R et al: Mollusum contagiosum: An update and review of new perspectives in etiology, diagnosis, and treatment. Clin Cosmet Investig Dermatol 12:373, 2019.

عفونت‌های پاروویروس

Kevin E. Brown

پاروویروس‌ها، که از اعضای خانواده‌ی پاروویریده^۱ هستند، ویروس‌هایی کوچک (به قطر حدود ۲۲ نانومتر)، بدون پوشش، با شکل بیست وجهی هستند و دارای ژنوم DNA تک‌رشته‌ای خطی، متشکل از حدود ۵۰۰۰ نوکلئوتید می‌باشند. این ویروس‌ها برای همانندسازی، به سلول‌های با تقسیم سریع میزبان و یا ویروس‌های کمکی وابسته هستند. دست‌کم پنج نوع پاروویروس انسان را آلوده می‌کنند: پاروویروس B19 (B19V)، دیپندوپاروویروس‌ها^۲ (ویروس‌های adeno-associated (AAVs)، ویروس‌های انسانی تتراپاروویروس (PARV4) و PARV5)، بوکاپاروویروس انسانی^۳ (HBoV5) و پروتو

در حیواناتی که با آبله میمونی در حال چالش هستند فواید درمانی نشان داده است. مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری مجوز داروی جدید تحقیقاتی را برای استفاده از محصول آن جهت درمان انسان‌هایی که بیماری آبله میمونی تأیید شده توسط آزمایشگاه را دارند، منعقد کرده است. JYNNEOS واکسن دارای مجوز توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده برای پیشگیری از بیماری آبله میمونی است.

■ سایر عفونت‌های پاکس و ویروس انسان‌ها

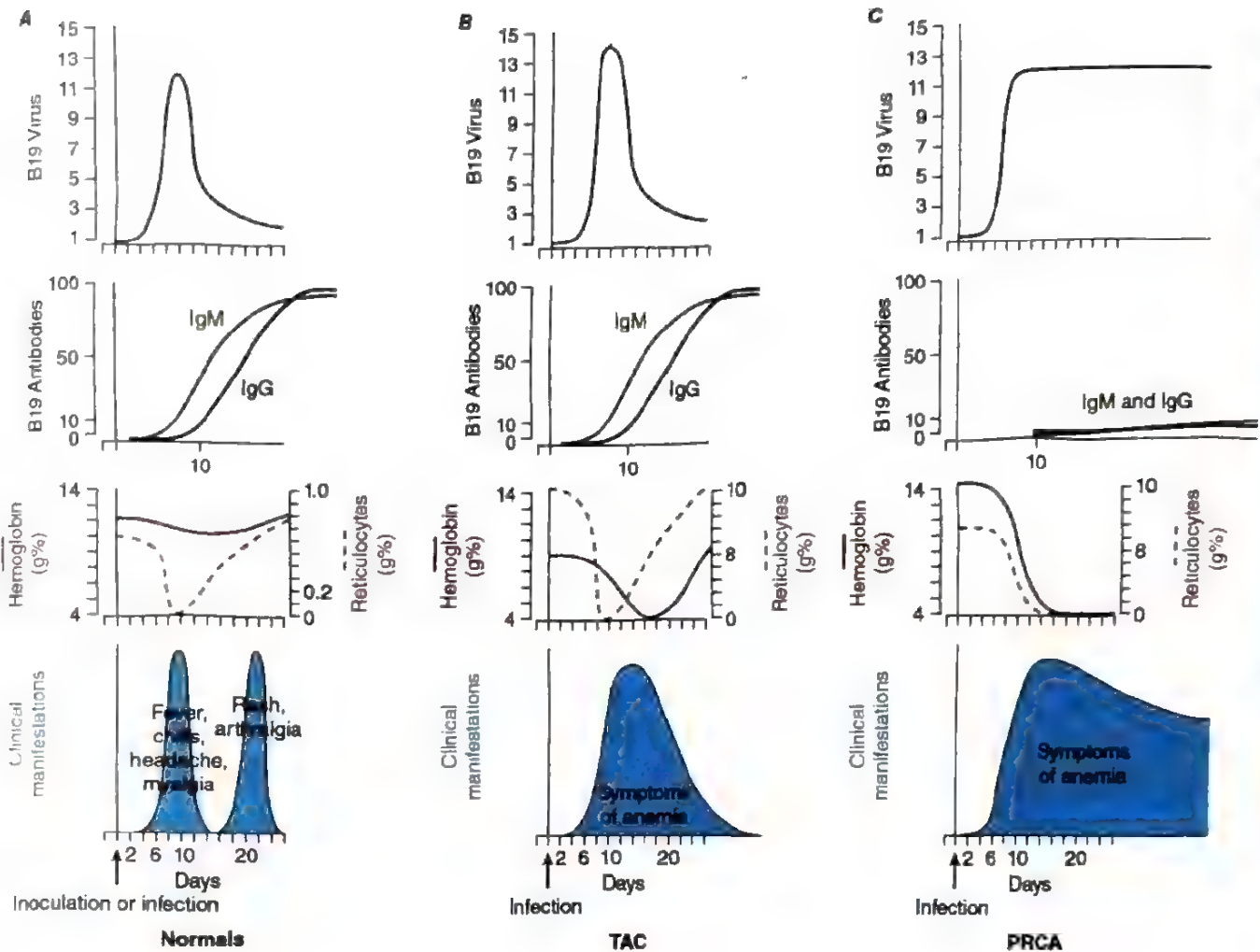
با توجه به سایر عفونت‌های پاکس و ویروس (و به استثنای بیماری تاناپاکس که ممکن است یک ناقل بند پا داشته باشد)، اغلب سایر عفونت‌های پاکس و ویروس به طور اولیه از طریق قرار گرفتن در معرض و تماس با عفونت حیوان کسب می‌شوند. تاناپاکس به ندرت در ایالات متحده دیده شده است و اغلب در مسافرائی که از آفریقای غربی یا مرکزی برمی‌گردند دیده شده است. عفونت‌های ارتوپاکس و ویروس که به دلیل آبله گاوی و ویروس‌های شبه واکسینا ایجاد می‌شوند معمولاً به طور اولیه از طریق تماس با حیوان آلوده کسب می‌گردد. انتقال انسان به انسان نیز می‌تواند از طریق تماس با ضایعه(های) انسان آلوده رخ دهد. در اروپا عفونت‌های آبله گاوی انسان اخیراً با تجارت موش‌های خانگی و ویروس‌های شبه واکسینا (مثل Belo Aracatuba, Cantagalo, Horizonte) در نگهبانان گاو شیری در امریکای جنوبی مرتبط بوده‌اند. همین‌طور آبله بوفالویی در آن دسته از ساکنین شبه قاره هند که در معرض ضایعات عفونی بوفالوی آبی بودند، گزارش شده است. در ایالات متحده، واکسینا، ویروسی که به عنوان سوبسترای واکسن آبله شناخته شده، منجر به عفونت‌هایی در کارکنان آزمایشگاهی که ویروس را در آزمایشگاه مطالعه می‌نمایند شده است. پاراپاکس ویروس‌ها صرفاً به انسان‌ها از طریق تماس با ضایعات آلوده حیوانی منتقل می‌شود.

تعیین مشخصات راش می‌تواند به تشخیص منبع عفونت پاکس و ویروس کمک نماید. ضایعات راشی تاناپاکس ندولار هستند و روز بعد از تب بالا ایجاد می‌شوند و در ابتدا اغلب این گونه تصور می‌شود که علائم مالاریا هستند. ضایعات راشی عفونت‌های پاراپاکس و ویروس به صورت پاپول‌های اریتماتو آغاز می‌گردند و به ضایعه «هدف» گسترش می‌یابند و سپس ندولار و شبه پاپیلوما می‌شوند. ضایعات ارتوپاکس و ویروس از

1- parvoviridae

2- dependoparvoviruses

3- human bocaparvovirus



شکل ۱-۱۹ نمای دوره‌ی زمانی عفونت ویروس B19 در: (A) افراد طبیعی (اریتما اینفکتیوزوم)، (B) بحران گذرای آپلاستیک (TAC) و (C) کم‌خونی مزمن/آپلازی خالص گلبول قرمز^۲ (PRCA).

■ اپیدمیولوژی

ویروس B19 فقط انسان را آلوده می‌کند، و عفونت تقریباً در تمام نقاط جهان بومی می‌باشد. بیماری عمدتاً از راه تنفسی انتقال می‌یابد و متعاقباً با بثورات و درد مفاصل، آغاز می‌گردد. حدود ۵۰٪ کودکان تا سن ۱۵ سالگی، آنتی‌بادی IgG قابل تشخیص برای B19V دارند، و این میزان در سالمندان تا بیش از ۹۰٪ می‌رسد. در زنان باردار، میزان تبدیل سرمی^۴ سالیانه، حدود ۱٪ برآورد می‌شود. میزان عفونت ثانویه، در افراد هم‌خانه تا حدود ۵۰٪ می‌رسد.

پاروویروس‌های انسانی (پاروویروس، توساویروس، و کوتاویروس). دیندوپاروویروس‌های انسانی پاتوژن نیستند و این فصل بررسی نخواهند شد.

پاروویروس B19 ■ تعریف

ویروس B19 عضو جنس اریتروپاروویروس^۳ می‌باشد. B19 براساس توالی ویروسی، به سه ژنوتیپ (که با ۱، ۲ و ۳ مشخص می‌شوند) تقسیم شده است. اما تنها یک نوع آنتی‌ژنیک منفرد از B19V مشاهده شده است. ژنوتیپ ۱ در اغلب نقاط جهان گسترده است، ژنوتیپ ۲ به ندرت با عفونت فعال همراه است و ژنوتیپ ۳ به طور غالب در آفریقای غربی دیده می‌شود.

- 1- transient aplastic crisis
- 2- pure red-cell aplasia
- 3- genus *Erythroparvovirus*
- 4- seroconversion

ندرتاً افرادی که فاقد آنتی ژن P می باشند، به طور طبیعی نسبت به عفونت B19V مقاوم می باشند.

■ تظاهرات بالینی

اریتما اینفکتیوزوم^۲ اکثر عفونت های ویروس B19 بدون علامت می باشد، یا تنها با یک ناخوشی خفیف غیراختصاصی همراه است. تظاهر اصلی عفونت B19V علامت دار، اریتما اینفکتیوزوم می باشد که به بیماری پنجم، یا بیماری گونه ی سیلی خورده^۵ نیز معروف می باشد (شکل ۲-۱۹۷ و شکل ۱۸-۸۱). عفونت با بیش درآمد تب خفیف در حدود ۷ تا ۱۰ روز پس از تماس شروع شده و بثورات کلاسیک در صورت، چندین روز بعد ایجاد می شود؛ ممکن است پس از ۳-۲ روز، راش ماکولار قرمز با الگوی رتیکولار تور مانند به اندام ها گسترش پیدا کند. با این وجود شدت و توزیع آن متغیر بوده و افتراق لکه ی ناشی از B19V از سایر گزانتهم های ویروسی مشکل می باشد. پدیده ی گونه ی سیلی خورده ممکن است در بالغین دیده نشود ولی آرترالژی می تواند همراه با راش ماکولار یا بدون آن وجود داشته باشد.

نشانگان پلی آرتروپاتی آرتروپاتی به رغم ناشایع بودن در میان کودکان، در حدود ۵۰٪ در بالغین اتفاق می افتد و در بین زنان شایع تر از مردان می باشد. توزیع در مفاصل درگیر، غالباً به صورت قرینه بوده و با آرترالژی که مفاصل کوچک دست ها و گاهی اوقات مچ پاها، زانوها و مچ دست ها را درگیر می کند، همراه می باشد. معمولاً بعد از چند هفته بهبود حاصل می شود اما علائم تکرار شونده می تواند تا ماه ها طول بکشد این بیماری ممکن است آرتریت روماتوئید را تقلید کرده و اغلب می توان فاکتور روماتوئید را در سرم مشخص کرد. عفونت با ویروس B19 ممکن است در برخی بیماران سبب ایجاد بیماری روماتیسمی شده و با آرتریت ایدیوپاتیک نوجوانی همراه است.

بحران گذرای آپلاستیک رتیکولوسیتوپنی گذرای بدون علامت در اکثر افراد مبتلا به عفونت B19V روی می دهد. با این وجود، عفونت در بیمارانی که به تولید سریع و مداوم گلبول های قرمز وابستگی دارند، می تواند بحران گذرای آپلاستیک (TAC) ایجاد کند. این مورد، افرادی را که دارای اختلالات همولیتیک،

مشاهده ی عیارهای بالای B19V در خون غیرمعمول نیست (به "بیماری زایی" در ذیل مراجعه شود). انتشار ویروس از طریق انتقال خون، بیشتر در فرآورده های پولد^۱ شده (جمع آوری شده از افراد گوناگون) می تواند روی دهد. برای کاهش خطر انتشار از این راه، پلاسما ی جمع آوری شده به کمک فناوری تقویت اسید نوکلئیک مورد غربالگری واقع شده و فرآورده های تجمعی که عیار بالا دارند، معدوم می گردند. ویروس B19 هم نسبت به غیرفعال سازی حرارت، و هم نسبت به حلال - دترژان^۲ مقاومت دارد.

■ بیماری زایی

ویروس B19 اصولاً در پیش سازهای اریتروئید همانندسازی می کند. این ویژگی، بخشی به خاطر توزیع بافتی محدود گیرنده ی B19V یعنی آنتی ژن گروه P خون (گلوبوزید^۳) می باشد. در عفونت B19V، ویرمی با عیار بالا، تا بیش از ۱۰^{۱۲} ذره ی ویروسی (یا IU) در هر میلی لیتر، در زمان اوج تکثیر دیده شده (شکل ۱-۱۹۷)، و سمیت سلولی ناشی از ویروس، منجر به توقف تولید گلبول های قرمز می گردد. در افرادی که سیستم ایمنی طبیعی دارند، ویرمی و توقف خونسازی، گذرا بوده و با افزایش پادتن های IgM و IgG، بهبود می یابد. در افرادی که اریتروپوئیز طبیعی دارند، تنها کاهش اندکی در سطوح هموگلوبین ایجاد می شود، اما در افرادی که اریتروپوئیز بالا دارند (به ویژه به دلیل کم خونی همولیتیک) توقف تولید گلبول های قرمز، می تواند بحران کم خونی شدید و البته گذرا ایجاد نماید (شکل ۱-۱۹۷). به همین صورت، در افرادی (یا در جنین بعد از عفونت مادری) که قادر به تولید آنتی بادی های خنثی کننده و رفع عفونت لیتیک نباشند، تولید اریتروئید مختل شد و کم خونی مزمن روی می دهد (شکل ۱-۱۹۷).

در مرحله ی با واسطه ی سیستم ایمنی در این بیماری که ۲ تا ۳ هفته پس از آلودگی ایجاد می گردد، زمانی که پاسخ IgM به حداکثر می رسد، علائمی مانند بثورات بیماری پنجم، توأم با آرترالژی و/یا آرتریت شدید ظاهر می گردد. سطوح اندکی از DNA ویروس B19 تا ماه ها یا سال ها پس از عفونت حاد، در خون و بافت به کمک واکنش زنجیره ی پلی مرز (PCR)، قابل کشف است. گیرنده ی ویروس B19 در سایر سلول ها و بافت های مختلف از قبیل مگاکاریوسیت ها، سلول های اندوتلیال، جفت، میوکارد و کبد یافت می شود. آلودگی این بافت ها به ویروس B19، می تواند عامل برخی از تظاهرات غیرمعمول عفونت باشد.

1- pooled components

2- solvent-detergent

3- globoside

4- erythema infectiosum

5- slapped-check disease



شکل ۲-۱۹۷ کودکی با اریتم اینفکتیوزوم، یا بیماری پنجم، که نشان‌دهنده‌ی نمای تبیک "گونه‌ی سیلی خورده" می‌باشد.

هموگلوبینوپاتی‌ها، اختلالات آنزیمی گلبول‌های قرمز، و کم‌خونی‌های همولیتیک اتوایمیون هستند، گرفتار می‌کند. بیماران علائم کم‌خونی شدید را نشان داده (گاهی اوقات تهدیدکننده‌ی حیات است) و شمار پایین رتیکولوسیت‌ها، و آزمایش مغز استخوان فقدان پیش‌سازهای اریتروئید و حضور پرونورموبلاست‌های غول‌آسا به عنوان یک علامت مشخصه را نشان می‌دهد. همان‌طور که از نام این بیماری مشخص است، بیماری گذرا بوده و کم‌خونی با توقف عفونت سیتوپاتیک در اجداد اریتروئید بهبود می‌یابد.

آپلازی خالص گلبول قرمز/کم‌خونی

مزمّن عفونت مزمن B19V در طیف وسیعی از بیمارانی که سرکوب سیستم ایمنی دارند، از قبیل نقص ایمنی مادرزادی، AIDS (فصل ۲۰۲)، اختلالات لنفوپرولیفراتیو (به ویژه لوسمی لنفوسیتیک حاد)، و پیوند اعضا (فصل ۱۴۳)، دیده می‌شود. بیماران، کم‌خونی پایدار توأم با رتیکولوسیتونی، فقدان یا کمبود سطوح IgG ی B19V و سطوح بالای DNA ی B19V در سرم

داشته، و در بسیاری موارد پرونورموبلاست‌های غول‌آسا، به طور پراکنده در مغز استخوان دیده می‌شوند. ندرتاً دودمان‌های هماتولوژیک غیراریتروئید نیز گرفتار می‌شوند. نوتروپنی، لنفوپنی و ترومبوسیتوپنی (شامل پورپورای ترومبوسیتوپنیک ناشناخته) به طور گذرا مشاهده شده است. B19V گاهی نشانگان هموفاگوسیتیک^۱ ایجاد می‌کند.

مطالعات جدیدی در گینه‌ی نو پاپوا، گابن و غنا، جایی که مالاریا اندمیک می‌باشد، بیان داشت که عفونت هم‌زمان B19V و پلاسمودیوم نقش عمده‌ای در ایجاد کم‌خونی شدید در کودکان کم‌سن و سال دارد. گزارشات موردی از سایر کشورها نادر هستند، اما مطالعات بیشتر می‌تواند تعیین کند که آیا عفونت B19V در سایر مناطق مالاریاخیز، باعث کم‌خونی شدید می‌گردد یا خیر.

هیدروپس فتالیس عفونت B19V در طی بارداری می‌تواند به هیدروپس فتالیس و / یا از بین رفتن جنین منجر گردد. خطر آلودگی جنین از طریق جفت حدود ۳۰٪ و خطر از بین رفتن جنین (مخصوصاً در اوایل سه ماهه‌ی دوم) حدود ۹٪ می‌باشد. خطر عفونت مادرزادی کمتر از ۱٪ می‌باشد. اگرچه به نظر نمی‌رسد که B19V، ترانژنیک باشد، مواردی از آسیب چشمی و ناهنجاری‌های CNS گزارش شده‌اند. همچنین موارد کم‌خونی مادرزادی نیز دیده شده است. ویروس B19 احتمالاً تا حد ۱۰ الی ۲۰٪ از کل هیدروپس‌های غیرایمیون را ایجاد می‌کند.

تظاهرات غیرمعمول عفونت ویروس B19 به ندرت می‌تواند هپاتیت، واسکولیت، میوکاردیت، گلوپرولولواسکلروز یا مننژیت ایجاد کند. انواع دیگری از تظاهرات قلبی، بیماری‌های CNS، و عفونت‌های خودایمن نیز گزارش شده‌اند. با این وجود DNA ی B19V را با روش PCR، تا سال‌ها در بسیاری از بافت‌ها می‌توان ردیابی کرد؛ این یافته از اهمیت بالینی شناخته شده‌ای برخوردار نیست، اما تفسیر آن ممکن است باعث سردرگمی در ارتباط با بیماری B19V شود.

■ تشخیص

تشخیص عفونت B19V در افراد دارای ایمنی طبیعی معمولاً براساس جستجوی آنتی‌بادی‌های B19V IgM (جدول ۱-۱۹۷)

1- hemophagocytic syndrome

جدول ۱-۱۹۷. بیماری‌های مرتبط با عفونت پاروویروس B19 انسانی و روش‌های تشخیص

بیماری	میزبان (ها)	IgM	IgG	PCR	PCR کمی
بیماری پنجم	کودکان سالم	مثبت	مثبت	مثبت	بیش از 10^2 واحد در میلی‌لیتر
سندرم پلی‌آرتروپاتی	بالغین سالم (به ویژه زنان)	مثبت تا ۳ ماه پس از شروع	مثبت	مثبت	بیش از 10^4 واحد در میلی‌لیتر
بحران گذرای آپلاستیک	بیماران دارای اریتروپوئیز افزایش یافته	منفی / مثبت	منفی / مثبت	مثبت	اغلب بیش از 10^{12} واحد در میلی‌لیتر، اما سریع افت پیدا می‌کند
کم‌خونی پایدار / آپلازی خالص گلبول قرمز	بیماران دارای نقص ایمنی یا ایمنی طبیعی	منفی / به طور ضعیف مثبت	منفی / به طور ضعیف مثبت	مثبت	اغلب بیش از 10^{12} واحد در میلی‌لیتر، اما باید در غیاب درمان بیش از 10^6 باشد
هیدروپس فتالیس / آنمی مادرزادی	جنین (کمتر از ۲۰ هفته)	منفی / مثبت	مثبت	مثبت در مایع یا بافت آمنیوتیک	غیرکاربردی

۱ واحد برابر با ۱ ژنوم است ($1IU \sim 1 genome$)

درمان

عفونت پاروویروس B19

هیچ داروی ضدویروسی علیه ویروس B19 در دسترس نیست، و معمولاً فقط علائم مورد هدف درمان عفونت B19V می‌باشد. در TAC ایجاد شده توسط عفونت B19V اغلب درمان مبتنی بر علائم با تزریق خون ضروری می‌شود. در بیمارانی که تحت شیمی‌درمانی هستند، قطع موقت درمان ممکن است منجر به یک پاسخ ایمنی و فروکش شدن آن گردد. اگر این رویکرد موفق یا قابل انجام نباشد، ایمونوگلوبولین تجاری (Sandoglobulin, Gamma-gard) تهیه شده از خون اهداکنندگان سالم می‌تواند سبب بهبودی یا بهتر شدن عفونت مقاوم B19V در بیماران مبتلا به اختلال ایمنی گردد. معمولاً دوز مصرف آن $400 mg/kg$ در روز به مدت ۵ تا ۱۰ روز می‌باشد. همانند بیماران مبتلا به TAC، بیماران مبتلا به اختلال ایمنی که دچار عفونت مقاوم B19V می‌باشند، باید به عنوان موارد آلوده در نظر گرفته شوند. تجویز IVIg در اریتم اینفکتیوزوم یا پلی‌آرتروپاتی

صورت می‌گیرد. IgM را می‌توان در زمان بثورات اریتم اینفکتیوزوم و تا روز سوم پس از TAC در بیماران مبتلا به اختلال هماتولوژیک ردیابی نمود؛ این آنتی‌بادی‌ها تا حدود ۳ ماه قابل شناسایی باقی می‌مانند. IgG ضد B19V در روز هفتم پس از بیماری قابل کشف می‌شود و تا آخر عمر باقی می‌ماند. تشخیص کمی DNA ویروس B19V برای انجام تشخیص TAC زودرس یا کم‌خونی مزمن باید صورت گیرد. با وجود آنکه سطوح B19V پس از ایجاد پاسخ ایمنی به سرعت سقوط می‌کند، DNA را به کمک PCR تا ماه‌ها یا حتی سال‌ها پس از آلودگی حتی در افراد سالم، می‌توان کشف نمود؛ بنابراین از PCR کمی باید استفاده نمود. در عفونت حاد در زمان اوج ویرمی، بیش از 10^{12} واحد DNA B19V در هر میلی‌لیتر سرم قابل کشف می‌باشد؛ به هر حال این عیارها به سرعت ظرف ۲ روز سقوط می‌یابند. بیماران مبتلا به بحران آپلاستیک یا کم‌خونی مزمن ناشی از ویروس B19 معمولاً بیش از 10^5 واحد در میلی‌لیتر DNA B19V دارند.

بوکاپاروویروس انسانی

■ تعریف

بوکاپاروویروس‌های^۱ حیوانی علائم خفیف تنفسی و انتریت در حیوانات جوان ایجاد می‌کنند. بوکاویروس انسانی^۱ (HBoV1) در ابتدا در مجاری تنفسی کودکان مبتلا به عفونت‌های مجاری تنفسی تحتانی شناسایی شد. اخیراً HBoV1 و ویروس‌های مرتبط HBoV2، HBoV3 و HBoV4 همگی در نمونه‌های مدفوعی انسانی مشخص شده است.

■ اپیدمیولوژی

مطالعات سرواپیدمیولوژیک پیرامون ذرات شبه‌ویروس HBoV نشان می‌دهند که عفونت بوکاویروس انسانی شایع است. در سرتاسر جهان، اغلب افراد قبل از سن ۵ سالگی به عفونت مبتلا می‌شوند.

■ تظاهرات بالینی

HBoV1 DNA معمولاً در حضور سایر بیماری‌زها^۲، در ترشحات تنفسی ۲ تا ۲۰ درصد از کودکان مبتلا به عفونت تنفسی حاد یافت می‌شود؛ در این شرایط نقش HBoV1 در بیماری‌زایی، ناشناخته است. بیماری بالینی ناشی از HBoV1 با شواهد عفونت اولیه (تغییرات سرمی IgG یا حضور IgM)، وجود HBoV1 DNA در سرم، یا تیتراهای بالای HBoV1 DNA ترشحات تنفسی (بیش از ۱۰^۴ کپی ژنومی در هر میلی‌لیتر) همراه است. علائم با علامت‌های ناشی از سایر عفونت‌های تنفسی ویروسی تفاوتی ندارد، و سرفه و ویزینگ به طور شایع گزارش می‌شوند. هیچ درمان اختصاصی برای عفونت بوکاویروس انسانی موجود نیست. نقش HBoV1 در گاستروانتریت کودکی هنوز مشخص نیست.

پروتوپاروویروس‌های انسانی

■ تعریف

بوفاویروس، توساویروس و کوتاویروس در نمونه‌های بالینی طی یک رویکرد متاژنومیک مورد استفاده برای شناسایی پاتوژن‌های جدید، شناخته شدند. این ویروس‌ها در کنار عضو پروتوتایپ اصلی پاروویریده - ویروس ریزموشی - به عنوان اعضای گروه پروتوپاروویروس گروه‌بندی شده‌اند.

همراه با ویروس B19 مفید نمی‌باشد. تزریق خون داخل رحمی به جنین می‌تواند در برخی موارد از تلف شدن جنین به خاطر هیدروپس فتالینس ممانعت کند.

■ پیشگیری

هیچ واکسنی برای پیشگیری از عفونت B19V به تأیید نرسیده است، اگرچه واکسن‌های برپایه‌ی قطعات شبه ویروس B19V که در سلول‌های حشرات بیان شده‌اند، ایمنی بالایی ایجاد می‌کنند. مرحله‌ی ۱ کارآزمایی بر روی یک واکسن فرضی به دلیل اثرات سوءجانبی، متوقف شد.

تتراپاروویروس‌های انسانی (PARV4/5)

■ تعریف

توالی ویروسی PARV4 ابتدا در بیماری با سندرم ویروسی حاد تعیین شد. توالی‌های مشابهی شامل توالی وابسته به توالی PARV5 در فرآورده‌های پولد شده پلاسما مشخص شده است. توالی DNA در PARV4/5 از سایر پاروویروس‌ها کاملاً متمایز است، و این ویروس اکنون به عنوان عضوی از جنس تتراپاروویروس تازه توصیف شده، طبقه‌بندی می‌شود.

■ اپیدمیولوژی

معمولاً DNA ویروس PARV4 در پلاسما یافت می‌شود اما عیارهای آن پایین‌تر از B19V DNA است که قبلاً در غربالگری پلاسما یافت می‌شده است. این امر که مقادیر DNA و IgG PARV4 در بافت‌ها (مغز استخوان و بافت لنفویید) و پلاسما افراد معتاد تزریقی بالاتر از نمونه‌های بیماران شاهد بوده است، پیشنهادکننده‌ی این امر است که ویروس در ایالات متحده و اروپا غالباً از طرق تزریقی انتقال می‌یابد. شواهد انتقال غیرتزریقی در سایر نقاط جهان، اندک است.

■ تظاهرات بالینی

تا به حال عفونت PARV4/5 تنها با بیماری‌های خفیف بالینی (راش و / یا افزایش گذرای آمینوترانسفراز) مرتبط بوده است.



in Clinical Virology, 4th ed. DD Richman et al (eds). Washington, DC, ASM Press, 2016, pp 679-700.

SU C-C et al: Effects of antibodies against human parvovirus B19 on angiogenic signaling. Mol Med Rep 21:1320, 2020

عفونت‌های پاپیلوما و ویروس انسانی

Darron R. Brown, Aaron Ermel

عفونت‌های پاپیلوما و ویروس انسانی

پیش‌درآمد تحقیق بر روی عفونت ویروس پاپیلوما انسانی (HPV) در دهه‌ی ۱۹۸۰، پس از این که هارولد زورهایسن ادعا کرد که عفونت با این ویروس‌ها با سرطان دهانه‌ی رحم در ارتباط است، آغاز شد. امروزه مشخص شده است که عفونت دستگاه تناسلی انسان با HPV بسیار شایع است و موجب وضعیت‌های بالینی بسیاری، از عفونت بدون علامت گرفته تا زگیل‌های تناسلی (کوندیلوماتا اکومیناتا)؛ ضایعات دیسپلاستیک و سرطان‌های مهاجم مقعد، آلت تناسلی مذکر، وولوا، واژن و دهانه‌ی رحم؛ و یک زیرمجموعه از سرطان‌های اوروفارنژیال، می‌شود. این فصل به توضیح اپیدمیولوژی HPV به طور کلی و به عنوان یک بیماری‌زا، شرح حال طبیعی عفونت‌های HPV و سرطان‌های مرتبط، راهکارهای پیش‌گیری از عفونت HPV و بیماری‌های ناشی از HPV، و شیوه‌های درمانی می‌پردازد.

بیماری‌زایی

بررسی کلی HPV نوعی ویروس بیست‌وجهی، بدون پوشش، با DNA دورشته‌ای حاوی ۸۰۰۰ جفت باز، با قطر ۵۵ نانومتر می‌باشد. مثل سایر پاپیلوماویروس‌ها، ژنوم HPV از یک منطقه‌ی ژن اولیه (E)، یک منطقه‌ی ژن ثانویه (L)، و یک منطقه‌ی غیرکدکننده که حاوی بخش‌های تنظیمی است، تشکیل شده است. پروتئین‌های E7, E6, E5, E2, E1 در اوایل چرخه‌ی رشد بیان می‌شوند و برای همانندسازی ویروس و انتقال سلولی ضروری می‌باشند. پروتئین‌های E7, E6 با هدف قرار دادن مولکول‌های P53 و Rb (پروتئین رتینوبلاستوما) که تنظیم‌کننده‌های چرخه‌ی

اپیدمیولوژی

در مورد اپیدمیولوژی هرکدام از این ویروس‌ها اطلاعات کمی وجود دارد. آنتی‌بادی‌ها علیه بوفاوایروس در فنلاند و ایالات متحده خیلی پایین (کمتر از ۴٪) ولی در کشورهایی مثل عراق، ایران و کنیا بیش از ۵۰٪ بودند. در مقابل آنتی‌بادی علیه کوتاویروس فقط در کمتر از ۶٪ تمامی جمعیت‌ها یافت گردید و آنتی‌بادی‌های توساویروس در هیچ جمعیتی یافت نشد. تا به امروز توساویروس تنها در مدفوع یک بیمار مبتلا به اسهال در تونس شناسایی شده است و مشخص نمی‌باشد که آیا پاتوژن انسانی است یا خیر.

علائم بالینی

اگرچه DNA بوفاوایروس در ۰/۲-۴٪ مدفوع‌های کودکان و بزرگسالان مبتلا به اسهال در بسیاری از کشورها یافت شده است، اغلب در همراهی با سایر ویروس‌ها تشخیص داده می‌شود. نقش بوفاوایروس در گاستروانتریت کودکی نیاز به تأیید دارد. به‌طور مشابه اگرچه کوتاویروس در بیوپسی‌های افراد مبتلا به لنفوم پوستی سلول T و ملانوم یافت شده است، همچنین در سواب‌های پوستی به دست آمده از افراد سالم نیز پیدا شده است.

برای مطالعه بیشتر

CRABOLY et al: Intravenous immunoglobulin therapy for pure red cell aplasia related to human parvovirus B19 infection: A retrospective study of 10 patients and review of the literature. Clin Infect Dis 56:968, 2013.

GUIDO M et al: Human bocavirus: Current knowledge and future challenges. World J Gastroenterol 22:8684, 2016.

MAPLE PA et al: Identification of past and recent parvovirus B19 infection in immunocompetent individuals by quantitative PCR and enzyme immunoassays: A dual-laboratory study. J Clin Microbiol 52:947, 2014.

remains elusive despite a decade of study F1000 Res 6:82, 2017.

PARV4 MATTHEWS PC et al: Human parvovirus 4 SÖDERLUND-VENERMO M: Emerging human parvoviruses: The rocky road to fame. Ann Rev Virol 6:71, 2019.

SÖDERLUND-VENERMO M et al: Human parvoviruses,

سلولی در انسان هستند، باعث تغییر شکل بدخیمی، و به دنبال آن تخریب سلول می‌شوند. ترجمه‌ی رونوشت‌های L1، L2 و اتصال رونوشت E4⁺ E1⁺ بعداً انجام می‌شود. ژن L1، پروتئین ۵۴ کیلودالتونی بزرگ کپسید که بیشترین قسمت پوسته‌ی ویروس را تشکیل می‌دهد کد می‌کند؛ پروتئین ۷۷ کیلودالتونی کوچک L2 درصد کمتری از حجم کپسید را تشکیل می‌دهد.

بیش از ۱۲۵ نوع HPV شناخته شده است که براساس توالی ژنی خاص L1 شماره‌گذاری شده‌اند. حدوداً ۴۰ نوع HPV به طور معمول در مجرای مقعدی - تناسلی یافت می‌شوند و براساس همراهی با خطر سرطان دهانه‌ی رحم، به دو گروه پر خطر و کم‌خطر تقسیم می‌شوند. به عنوان مثال HPV-6 و HPV-11، زگیل‌های تناسلی و حدود ۱۰٪ از ضایعات با درجه‌ی پایین دهانه‌ی رحم را ایجاد می‌کنند، بنابراین به عنوان کم‌خطر طبقه‌بندی می‌شوند. HPV-16 و HPV-18 عامل ضایعات دیسپلاستیک و درصد بالایی از سرطان‌های مهاجم دهانه‌ی رحم‌اند و پر خطر در نظر گرفته می‌شوند.

پس از این که یک ترومای کوچک^۱، کراتینوسیت‌های قاعده‌ای را در معرض ویروس‌ها قرار داد، HPV این سلول‌ها را هدف قرار می‌دهد. مادامی که کراتینوسیت‌ها در حال تمایزند، چرخه‌ی همانندسازی HPV تکمیل می‌شود. ویرونها در هسته‌ی کراتینوسیت تمایز یافته، آماده می‌شوند و با میکروسکوپ الکترونی قابل شناسایی‌اند. عفونت از طریق تماس با این کراتینوسیت‌های پوسته‌ریزی شده حاوی ویروس (یا با ویروس آزاد) از یک فرد آلوده، منتقل می‌شود.

پاسخ ایمنی به عفونت HPV برخلاف بسیاری از عفونت‌های ویروسی، عفونت HPV فاز ویرمی ندارد. این فقدان ویرمی ممکن است مسئول پاسخ ناکامل آنتی‌بادی به عفونت HPV باشد. عفونت طبیعی HPV مجاری تناسلی منجر به افزایش پاسخ سرمی آنتی‌بادی در ۶۰-۷۰ درصد افراد می‌شود. مصونیت قابل توجه اما ناکامل در مقابل عفونت مجدد ویژه‌ی نوع، با حضور آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده همراه است. احتمالاً آنتی‌بادی‌های سرم از طریق ترانسودا و اگزودا، به اپی‌تلیوم و ترشحات دهانه‌ی رحم می‌رسند. بنابراین، مصونیت در برابر عفونت به میزان آنتی‌بادی خنثی‌کننده در محل عفونت بستگی دارد، و تا زمانی که سطوح آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده کافی باشند ادامه می‌یابد.

یک پاسخ ایمنی با واسطه‌ی سلول نقش مهمی را در کنترل

پیشرفت عفونت HPV ایفا می‌کند. بررسی‌های بافت‌شناسی از ضایعات افرادی که دچار عود زگیل‌های تناسلی می‌شوند، انفیلتراسیون سلول‌های T و ماکروفاژها را نشان می‌دهد. براساس میزان‌های بالاتر عفونت و بیماری در میان افراد با ایمنی سرکوب‌شده، به خصوص بیماران آلوده به HIV، نتیجه‌گیری می‌شود که تنظیم سلول‌های T⁺ CD4 در کنترل عفونت‌های HPV حائز اهمیت است. پاسخ‌های اختصاصی سلول‌های T علیه پروتئین‌های HPV را می‌توان اندازه‌گیری نمود، به نظر می‌رسد پروتئین‌های E2 و E6 در این پاسخ‌ها بیشترین اهمیت را دارند. در خانم‌های مبتلا به عفونت دهانه‌ی رحم با HPV-16، یک پاسخ قوی از سلول‌های T که در اثر پروتئین E2 مشتق از HPV-16 القا شده، با فقدان پیشرفت بیماری دهانه‌ی رحم همراه است. در هر صورت، در سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی بیمارانی با سرطان‌های مرتبط با HPV، تغییرات قابل اندازه‌گیری رخ می‌دهد. سرکوب روند ارائه‌ی آنتی‌ژن و سرکوب فعالیت ضد توموری رخ می‌دهد. نتیجه‌ی نهایی، کاهش پاسخ‌های ایمنی ضد توموری مختص HPV و افزایش پاسخ‌های سلولی سرکوب‌کننده سیستم ایمنی است.

■ تاریخچه‌ی طبیعی بدخیمی‌های ناشی از HPV

HPV از طریق مقاربت واژینال یا آنال، رابطه‌ی دهانی، و احتمالاً لمس کردن آلت تناسلی شریک جنسی، منتقل می‌شود. در مطالعات مقطعی و طولی، حدود ۴۰ درصد زنان جوان شواهدی از عفونت HPV داشتند، حداکثر میزان آن در میان نوجوانان و ابتدای بیست سالگی، یعنی اندکی پس از اولین مقاربت، دیده شد. تعداد شرکای جنسی در طول زندگی، با احتمال عفونت HPV و احتمال خطر بعدی بدخیمی مرتبط با HPV در ارتباط است. عفونت HPV ممکن است در فردی که یک همسر دارد و شریکش آلوده است، اتفاق بیفتد.

بیشتر عفونت‌های HPV بعد از ۶ تا ۹ ماه، غیر قابل شناسایی می‌شوند، پدیده‌ای که به آن «کلیرانس» می‌گویند. با این حال، با پیگیری طولانی‌مدت و نمونه‌برداری متعدد، همان انواع HPV ممکن است ماه‌ها یا حتی سال‌ها بعد از غیر قابل شناسایی شدن، کشف شوند. هنوز مشخص نیست که آیا چنین شناسایی‌هایی مقطعی نشان دهنده‌ی نهفتگی ویروس به دنبال فعالیت مجدد

درصد از کارسینوم‌های سلول سنگفرشی دهانه‌ی رحم و ۸۵٪ از آدنوکارسینوم‌های دهانه‌ی رحم را ایجاد می‌کنند. سایر انواع سرطان‌ها (به جز HPV-16 و HPV-18) عامل ۳۰ درصد باقی‌مانده‌ی سرطان‌های دهانه‌ی رحم هستند. هم‌چنین HPV-16 و HPV-18 حدود ۹۰ درصد از سرطان‌های مقعد را در دنیا ایجاد می‌کنند.

علاوه بر سرطان‌های مقعد و دهانه‌ی رحم، سایر سرطان‌های ناشی از HPV شامل موارد زیر هستند: سرطان وولوا و واژن، که در ۵۰ تا ۷۰ درصد موارد در اثر HPV ایجاد می‌شود؛ سرطان پنیس، که در ۵۰ درصد موارد در اثر HPV ایجاد می‌شود؛ و حداقل ۶۵ درصد موارد کارسینوم سلول سنگفرشی دهانه‌ی حلقی (OPSCC). در طول دو دهه‌ی گذشته، یک اپیدمی از OPSCC مرتبط با عفونت سرطان‌زای HPV (عمدتاً HPV-16) گسترش یافته است. میزان سالانه‌ی OPSCC در میان مردان ایالات متحده از یک مقدار پایین ۰/۲۷٪ از هر ۱۰۰۰۰۰ مورد در سال ۱۹۷۳ به ۰/۵۷٪ از هر ۱۰۰۰۰۰ مورد در سال ۲۰۰۴ افزایش یافته؛ این میزان در میان زنان تقریباً در حدود ۰/۱۷٪ در هر ۱۰۰۰۰۰ مورد ثابت مانده است. بیشترین میزان افزایش بروز OPSCC در مردان سفیدپوست ۵۰-۴۰ ساله دیده می‌شود. در سال ۲۰۱۳ حدود ۱۴۰۰۰ مورد جدید در ایالات متحده شناسایی شد. میزان‌های سالیانه‌ی OPSCC قاعده زبان و سرطان لوزه به شکل چشمگیری افزایش یافته است، یعنی به ترتیب ۱/۳ و ۰/۶ درصد. از کشورهای در حال توسعه اطلاعات چندانی در مورد OPSCC در دسترس نیست.

■ اثرات HIV بر روی بیماری‌های همراه با عفونت HPV

HIV سیر طبیعی عفونت‌های HPV را تسریع می‌کند. بیماران مبتلا به HIV بیشتر از سایرین مستعد ابتلا به زگیل‌های تناسلی هستند و ضایعات آنها مقاوم‌تر به درمان می‌باشند. عفونت HIV همیشه با زخم‌های پیش‌سرطانی دهانه‌ی رحم همراه بوده است؛ این زخم‌ها شامل ضایعات درون اپی‌تلیالی درجه‌ی پایین دهانه‌ی رحم (CIN^۱) و CIN3، پیش‌ساز اولیه‌ی سرطان دهانه‌ی رحم، می‌باشند. زنان مبتلا به HIV / ایدز به شکل قابل توجهی میزان‌های بالاتری از ابتلا به سرطان دهانه‌ی رحم و زیرمجموعه‌هایی از برخی تومورهای وولوار، واژینال و دهانی -

آن است، یا عفونت مجدد با نوع یکسانی از HPV.

با این که HPV عامل بسیاری سرطان‌هاست، بیشترین توجه به سرطان دهانه‌ی رحم معطوف است، که دومین سرطان شایع در میان زنان در سراسر جهان است. سرطان تهاجمی دهانه رحم سالانه بیش از ۵۰۰،۰۰۰ خانم را مبتلا کرده و باعث مرگ بیش از ۲۷۵،۰۰۰ خانم می‌شود. بیش از ۸۵ درصد تمام سرطان‌های دهانه‌ی رحم و مرگ‌ومیر ناشی از آن، در میان زنانی که در کشورهای با درآمد پایین زندگی می‌کنند، خصوصاً در کشورهای زیر صحرای آفریقا، آسیا، و آمریکای جنوبی و مرکزی رخ می‌دهد.

شواهد بیست‌وپنج ساله‌ای نشان می‌دهد که HPV نزدیک به ۱۰۰ درصد سرطان‌های دهانه‌ی رحم را ایجاد می‌کند. عفونت پایدار HPV بارزترین عامل خطر برای سرطان دهانه‌ی رحم است؛ خطرات انتسابی، در مطالعات آینده‌نگر و موردی - شاهدی به ترتیب از ۱۰ تا ۲۰، و بیش از ۱۰۰، متغیرند. از زمان ابتلا به عفونت HPV تا تشخیص سرطان دهانه‌ی رحم، ممکن است بیش از ۲۰ سال طول بکشد. حداکثر ابتلا به سرطان دهانه‌ی رحم در میان زنانی که در کشورهای پیشرفته زندگی می‌کنند در دهه‌های پنجم و ششم زندگی، و در زنان کشورهای با منابع فقیر به اندازه‌ی یک دهه زودتر، اتفاق می‌افتد. ناقلین مزمن انواع سرطان‌زای HPV دارای بیشترین خطر ابتلا به دیس‌پلازی درجه‌ی بالا و سرطان دهانه‌ی رحم می‌باشند.

این که چرا عفونت‌های HPV فقط در برخی زنان و نه در سایرین نهایتاً به بدخیمی منجر می‌شوند، مشخص نیست. اگرچه عفونت HPV انکوژن برای ایجاد بدخیمی دهانه رحم لازم است، اما فقط حدود ۳-۵٪ زنان آلوده حتی در غیاب غربالگری سیتولوژیک به این سرطان مبتلا خواهند شد. برای پیش‌بینی این که کدام خانم‌ها به سرطان دهانه رحم مبتلا می‌شوند، هیچ نشانگر زیستی^۱ موجود نمی‌باشد. به طور کلی سرکوب ایمنی نقش چشمگیری در شناسایی مجدد / فعالیت مجدد عفونت HPV دارد، در حالی که سایر عوامل مثل سیگار کشیدن، تغییرات هورمونی، عفونت کلامیدیا، و کمبودهای تغذیه‌ای به پایداری ویروس و سرطان کمک می‌کنند.

آژانس بین‌المللی تحقیقات بر روی سرطان به این نتیجه رسیده است که HPV‌های ۱۶، ۱۸، ۳۱، ۳۳، ۳۵، ۳۹، ۴۵، ۵۱، ۵۲، ۵۶، ۵۸ و ۵۹ در دهانه‌ی رحم سرطان‌زا می‌باشند. به ویژه HPV-16 بدخیم بوده و عامل ۵۰ درصد از سرطان‌های دهانه‌ی رحم می‌باشد. در سراسر دنیا HPV-16 و HPV-18 حداقل ۷۰

1- biomarker

2- cervical intraepithelial lesion



شکل ۱-۱۹۸ زگیل‌های وولوار و واژن ایجاد شده توسط پاپیلوما ویروس انسانی.



شکل ۲-۱۹۸ زگیل‌های تناسلی در پنیس ایجاد شده توسط پاپیلوما ویروس انسانی.

مشابه سرطان دهانه‌ی رحم، بروز سرطان مقعد نیز به شدت تحت تأثیر عفونت HIV قرار می‌گیرد. مردان مبتلا به HIV که با مردان رابطه‌ی جنسی برقرار می‌کنند (MSM) و زنان آلوده به HIV به مراتب بیشتر از افراد غیرآلوده به HIV به سرطان مقعد مبتلا می‌شوند. به طور خاص بروز سرطان مقعد در MSM‌های آلوده به HIV، ۱۳۰ مورد از هر ۱۰۰۰۰۰ نفر، و در MSM‌های غیرآلوده به HIV تنها ۵ مورد از هر ۱۰۰۰۰۰ نفر بوده است. ظهور ART اثری روی بروز سرطان مقعد و نتوپلازی داخل اپی‌تلیال درجه بالای مقعدی در جمعیت مبتلا به HIV نداشته است.

اطلاعات بیشتر درباره‌ی غربالگری، پیش‌گیری و درمان در جمعیت آلوده به HIV در وبسایت دپارتمان خدمات سلامتی و انسانی (aidsinfo.nih.gov/guidelines) قابل دسترسی است.

■ تظاهرات بالینی عفونت HPV

HPV وولوار، واژن، و دهانه‌ی رحم را در افراد مؤنث و میز راه، پنیس و کیسه‌ی بیضه را در افراد مذکر درگیر می‌کند. عفونت‌های اطراف مقعدی^۲، مقعدی و دهانی - حلقی در هر دو جنس اتفاق می‌افتند. زگیل‌های تناسلی عمدتاً توسط HPV-6 یا HPV-11 ایجاد می‌شوند و به صورت برآمدگی نرم بدون پایه با سطح نرم یا خشن با برجستگی‌های متعدد شبه انگشت تظاهر می‌یابد.

حلقی (فصل ۷۰) را نسبت به زنان جمعیت عادی نشان می‌دهند. مطالعات ارتباط مستقیمی را بین شمار پایین لنفوسیت‌های T⁺CD4 و خطر سرطان دهانه‌ی رحم نشان می‌دهند. برخی مطالعات نشان می‌دهند که احتمال عفونت HPV و ضایعات پیش‌سرطانی در دهانه‌ی رحم در زنان مبتلا به HIV که درمان‌های ضد رتروویروس (ART)^۱ دریافت می‌کنند، کاهش می‌یابد. از زمانی که ART معرفی شده است میزان بروز سرطان دهانه‌ی رحم در میان زنان آلوده به HIV تغییر چشمگیری نداشته است، که احتمالاً دلیل آن عفونت‌های HPV ای است که از پیش موجود بوده‌اند.

به نظر می‌رسد که بار سرطان‌های ناشی از HPV در بیماران آلوده به HIV افزایش می‌یابد، و با استفاده از ART امید به زندگی طولانی‌تری برای آن‌ها مهیا شده است. برای زنانی که در کشورهای در حال توسعه زندگی می‌کنند و غربالگری سرطان دهانه‌ی رحم به طور گسترده برایشان مهیا نیست، این شرایط ممکن است پیامدهای قابل توجهی داشته باشد. بنابراین مشخص کردن اثرات متقابل عفونت HIV و سرطان دهانه‌ی رحم با سایر عوامل مثل رژیم غذایی، سایر عفونت‌هایی که انتقال جنسی دارند، و مواجهه‌های محیطی، یک پژوهش مورد توجه است و بر زنانی که در کشورهای با درآمد کم و متوسط زندگی می‌کنند اثر خواهد داشت.



شکل ۳-۱۹۸ زگیل‌های پری‌آنال ایجاد شده توسط پاپیلوما ویروس انسانی.

زگیل‌های تناسلی مربوط به پنیس معمولاً دارای قطر ۲ تا ۵ میلی‌متری بوده و به صورت گروهی اتفاق می‌افتند. نوع دوم ضایعات مربوط به پنیس، پلاک‌های کراتوتیک می‌باشند، که بر روی اپی‌تلیوم نرمال اندکی برجسته می‌شود و دارای سطح خشن و معمولاً پیگمانته است. شکل‌های ۱-۱۹۸، ۲-۱۹۸ و ۳-۱۹۸ به ترتیب زگیل‌های مربوط به وولوا، مربوط به پنیس و اطراف مقعد را نشان می‌دهند.

زگیل‌های وولوار پاپول‌های نرم و سفیدی هستند که یا چسبیده‌اند یا دارای بیرون‌زدگی‌های نرم انگشت مانند و متعدد هستند. این ضایعات بیشتر از همه در مدخل و روی لابیا قرار دارند. در مناطق غیرموکوزی، ضایعات وولوار شبیه ضایعات مردان، خشک و کراتوتیک هستند. ضایعات وولوار می‌توانند پاپول‌های نرم و گاهی پیگمانته باشند و ممکن است در هم ادغام شوند. ضایعات واژینال به صورت مناطق متعددی از پاپیلاهای طولیل شده ظاهر می‌شوند. بیوپسی ضایعات وولوار یا واژینال ممکن است بدخیمی را نشان دهد، که نمی‌توان همیشه آن را با اطمینان از طریق معاینات بالینی تشخیص داد.

عفونت‌های تحت بالینی دهانه‌ی رحم با HPV شایع‌اند، و دهانه‌ی رحم ممکن است در معاینه طبیعی جلوه کند. ضایعات دهانه‌ی رحم معمولاً به شکل پرولیفراسیون‌های پاپیلاری نزدیک به منطقه‌ی دگرگونی^۱ تظاهر پیدا می‌کنند. قوس‌های عروقی نامنظم در زیر اپی‌تلیوم سطحی وجود دارند. بیمارانی که دچار سرطان دهانه‌ی رحم ناشی از عفونت HPV می‌شوند ممکن است علائم متفاوتی را بروز دهند. کارسینوم‌های زودرس

به شکل خورندگی ظاهر می‌شوند و به اسانی خون‌ریزی می‌کند. کارسینوم‌های پیشرفته‌تر به شکل ضایعات رخم‌دار یا به صورت یک توده‌ی برجسته در دهانه‌ی رحم ظاهر می‌شوند. برخی از کارسینوم‌های دهانه‌ی رحم در کانال دهانه‌ی رحم قرار دارند و ممکن است مشاهده‌ی آن‌ها دشوار باشد. خون‌ریزی، علائم یک ضایعه وسیع در مراحل پیشرفته، و بیماری متاستاتیک که می‌تواند به صورت انسداد روده یا مثانه به خاطر گسترش مستقیم تومور تظاهر کند نیز گزارش شده‌اند.

بیماران مبتلا به سرطان سلول‌های سنگفرشی مقعد (فصل ۸۱) تظاهرات متنوع‌تری دارند. شایع‌ترین تظاهرات شامل خون‌ریزی رکتوم و درد یا احساس یک توده، می‌باشند. از میان بیمارانی که در آن‌ها سرطان مقعد تشخیص داده شده است، ۲۰ درصد احتمالاً هیچ علامت اختصاصی در زمان تشخیص نداشته‌اند؛ و به احتمال زیاد ضایعه به طور اتفاقی شناسایی شده است.

■ پیش‌گیری از عفونت و بیماری HPV

رفتارهایی که سبب کاهش مواجهه با HPV می‌شود

عفونت‌های HPV از طریق تماس مستقیم با پوست آلوده شده‌ی ناحیه‌ی تناسلی یا سطوح مخاطی و ترشحات منتقل می‌شود. آیا عدم تماس جنسی میزان عفونت HPV را کاهش می‌دهد؟ مطالعات متعددی در زنان و مردان نشان می‌دهد که عفونت HPV و بیماری‌های همراه HPV با تعداد شرکای جنسی در طول زندگی مرتبط بوده و افرادی که سابقه‌ی تماس جنسی نداشته‌اند، میزان کمتری از HPV در آنها شناسایی شده است. مطالعات کمتری رابطه‌ی جنسی بدون دخول و خطر عفونت و بیماری HPV را بررسی کرده‌اند، اما چندین مطالعه نشان می‌دهد که HPV با هرگونه مورد جنسی شامل تماس، سکس دهانی یا استفاده از وسایل سکس منتقل می‌شود. بنابراین امکان دارد که افرادی که تماس جنسی همراه با دخول نداشته‌اند هم آلوده شوند.

استفاده از کاندوم‌های لاتکس خطر عفونت HPV و بیماری همراه با آن مانند زگیل‌های تناسلی و پیش‌سرطان سرویکس را کاهش می‌دهد. همچنین استفاده‌ی درست و دائمی از کاندوم با پسرفت CIN در زنان و پسرفت ضایعات پنیس همراه با HPV در مردان همراهی دارد. استفاده از کاندوم باید به عنوان یک

معیار پیش‌گیری نسبتاً مؤثر در نظر گرفته شود و نه اینکه جایگزینی برای غربالگری سرطان سرویکس یا واکسیناسیون ضد HPV باشد.

واکسن‌های HPV واکسن‌های مؤثر در پیش‌گیری از عفونت HPV و بیماری‌های ناشی از HPV در طی دهه‌ی گذشته گسترش زیادی یافته‌اند. واکسن‌ها از ذرات شبه ویروس (VLPs) که از پروتئین L1 بزرگ کپسید HPV تشکیل شده است، استفاده می‌کنند. پروتئین L1 هنگامی که در سلول‌های یوکاریوتی بیان شود، به شکل خودبه‌خودی با VLP ادغام^۱ می‌شود. (یعنی مخمر یا سلول‌های حشره). این VLP‌ها دارای اپی‌توپ‌های مشابه با ویروس واقعی HPV می‌باشند. به هر حال، آن‌ها حاوی ماده‌ی ژنتیک نیستند و نمی‌توانند عفونت را منتقل کنند. ایمنی‌زایی واکسن‌های HPV وابسته به تولید آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده‌ی ساختاری علیه اپی‌توپ‌های بیان شده بر روی کپسید ویروس می‌باشد.

کارآزمایی‌های بزرگ متعددی در مورد واکسن تکمیل گردیده و بی‌خطر بودن و کارایی بالای واکسن‌های HPV را نشان داده‌اند. سه واکسن HPV تولید، تست و توسط سازمان غذا و داروی (FDA) ایالات متحده تأیید گردیده‌اند (در ادامه توضیح داده شده است).

واکسن دو ظرفیتی (سرواریکس^۲) نوعی واکسن HPV دو ظرفیتی حاوی L1 VLP انواع ۱۶ و ۱۸ HPV با نام سرواریکس (گلاکواسمیت کلین) به بازار عرضه شده. این واکسن بر روی ۱۸۶۴۴ خانم ۱۵ تا ۲۵ ساله‌ی ساکن ایالات متحده، آمریکای جنوبی، اروپا و آسیا آزمایش شد. به شکل تزریق داخل عضلانی (IM) سه بار در ماه‌های ۰، ۱ و ۶ تجویز می‌شود. نتیجه‌ی اساسی این مطالعه، کارایی واکسن علیه عفونت‌های پایدار با HPV-16، 18 بود. محققین همچنین کارایی این واکسن را علیه CIN درجه‌ی ۲ یا بالاتر، ناشی از HPV-16، 18، در زنانی که هیچ نشانی از عفونت با این انواع HPV در ابتدای کار نداشتند، آزمایش کردند. در این خانم‌ها کارایی این واکسن ۹۴/۹ درصد (ضریب اطمینان [CI] ۹۵٪، ۸۸/۷٪ تا ۹۸/۴٪) علیه CIN ۲ یا بدتر مربوط به HPV-16 یا HPV-18، ۹۱/۷ درصد (CI ۹۵٪، ۶۶/۶٪ تا ۹۹/۱٪) علیه CIN ۳ یا بدتر، و ۱۰۰ درصد (CI ۹۵٪، ۸/۶٪ - تا ۱۰۰٪) علیه آدنوکارسینوم درجا (AIS)، بود. عوارض جانبی در کارآزمایی فاز ۳ در یک زیرگروه ۳۰۷۷ نفری از خانم‌هایی که

واکسن دو ظرفیتی را دریافت کرده بودند، و ۳۰۸۰ خانم (گروه کنترل) که واکسن هیپاتیت A دریافت کرده بودند، بررسی شد. عوارض جانبی در محل تزریق (درد، قرمزی و تورم) و عوارض جانبی سیستمیک (خستگی، سردرد و درد عضلانی) در گروه واکسینه شده با HPV بیشتر از گروه کنترل گزارش شدند. عوارض جانبی جدی، بیماری مزمن تازه شروع شده، یا شرایط حائز اهمیت از نظر پزشکی، در ۳/۵ درصد از کسانی که واکسن HPV دریافت کرده بودند و ۲/۵ درصد از افرادی که واکسن کنترل را دریافت کرده بودند، دیده شد. واکسن دو ظرفیتی HPV در ایالات متحده برای پیش‌گیری از سرطان دهانه‌ی رحم، CIN ۲ یا بدتر، آدنوکارسینوم درجا، و CIN1 ایجاد شده توسط HPV-16، 18، تأیید شده است. تجویز این واکسن برای دختران و زنان ۹ تا ۲۵ ساله نیز به تأیید رسیده است. سرواریکس در حال حاضر در بازار ایالات متحده وجود ندارد.

واکسن چهار ظرفیتی (گارداسیل^۳) نوعی واکسن چهار ظرفیتی حاوی L1 VLP (HPV-6، -11، -16، -18) با نام تجاری گارداسیل (مِرک) به شکل داخل عضلانی در ماه‌های ۰، ۲ و ۶ تجویز می‌شود. یک بررسی برپایه‌ی اطلاعات حاصل از چهار مطالعه‌ی بالینی تصادفی دو سرکور^۴ که شامل بیش از ۲۰۰۰۰ نفر می‌شد، نشان داد که کارایی این واکسن علیه زگیل‌های تناسلی خارجی ۹۸/۹ درصد (CI ۹۵٪، ۹۳/۷٪ تا ۱۰۰٪) می‌باشد. کارایی آن در محافظت علیه CIN ۹۵/۲ درصد (CI ۹۵٪، ۸۷/۲٪ تا ۹۸/۷٪)، علیه CIN 2/3 یا آدنوکارسینومای درجای ناشی از HPV-16 یا 18، ۱۰۰ درصد (CI ۹۵٪، ۹۲/۹٪ تا ۱۰۰٪)، و علیه نتوپلازی‌های درون اپی‌تلیومی و ولوار درجه‌ی ۲ و ۳ (VIN 2/3) مرتبط با HPV-16 یا 18، ۱۰۰ درصد (CI ۹۵٪، ۹۵/۵٪ تا ۱۰۰/۰٪) می‌باشد.

اطلاعاتی درباره‌ی میزان بی‌خطر بودن واکسن چهار ظرفیتی HPV موجود است. این اطلاعات از هفت کارآزمایی بالینی به دست آمده است که حدود ۱۲۰۰۰ دختر و زن بین ۹ تا ۲۶ سال که این واکسن را دریافت کرده بودند، و حدود ۱۰۰۰۰ زن که دارونمای سالین یا حاوی آلومینیوم دریافت کرده بودند را دربرداشته است. زنان جوانی که واکسن زده بودند بیشتر از

1- Virus - like particles

2- self - assembles

3- Cervarix

4- Confidence interval

5- Gardasil

6- double-blind

گروه‌هایی که دارونما دریافت کرده بودند عوارض جانبی محل تزریق را گزارش کردند. عوارض جانبی سیستمیک به نسبت مساوی از دو گروه دریافت‌کننده‌ی واکسن و دارونما گزارش شد، و بیشتر به صورت خفیف تا متوسط بود. انواع مشابهی از عوارض جانبی جدی از هر دو گروه گزارش شدند. در طول کارآزمایی ۱۰ نفر از گروه واکسینه شده و ۷ نفر از گروهی که دارونما دریافت کرده بودند مردند؛ هیچ یک از مرگ‌ها به استفاده از واکسن مربوط نبود.

در طول مدت کارآزمایی‌های واکسن HPV چهار ظرفیتی، اطلاعات حاصل از پایش افراد درباره‌ی بروز عوارض پزشکی جدید تا ۴ سال بعد از واکسیناسیون جمع‌آوری شد. تفاوت آماری قابل ملاحظه‌ای از نظر بروز عوارض پزشکی بین گروه‌های دریافت‌کننده‌ی واکسن و دارونما، مشاهده نشد؛ این نتایج نشان‌دهنده‌ی بی‌خطر بودن این واکسن می‌باشند. به تازگی سازمان غذا و داروی ایالات متحده و مراکز کنترل و پیش‌گیری از بیماری‌ها (CDC)، نتایج مربوط به گارداسیل را که به سیستم گزارش عوارض جانبی واکسن‌ها (VAERS) گزارش شده بود، مجدداً بررسی کردند. عوارض جانبی با آن چه در مطالعات انجام شده بر روی بی‌خطر بودن این واکسن مشاهده شده بود، مطابق بود. جالب توجه است که میزان وقوع سنکوپ و وقایع ترومبوتیک وریدی مرتبط با گارداسیل، از وقایع مشابه مربوط به سایر واکسن‌ها بالاتر بود.

استفاده از واکسن چهار ظرفیتی در موارد زیر به تأیید رسیده است: (۱) واکسیناسیون زنان و دختران بین ۹ تا ۲۶ سال برای جلوگیری از زگیل‌های تناسلی و سرطان دهانه‌ی رحم ناشی از HPV-6، -11، -16، -18؛ (۲) واکسیناسیون همان گروه برای جلوگیری از ضایعات پیش سرطان یا دیسپلاستیک، شامل آدنوکارسینوم درجای دهانه‌ی رحم، CIN2/3، VIN2/3، VaIN2/3 و CIN1؛ (۳) واکسیناسیون پسرها و مردهای ۹ تا ۲۶ ساله، برای جلوگیری از زگیل‌های تناسلی ناشی از HPV-6، 11؛ و (۴) واکسیناسیون افراد بین ۹ تا ۲۶ سال برای پیش‌گیری از سرطان مقعد و ضایعات پیش‌سرطانی ناشی از HPV-6، 11، 16، 18. گرچه طول مدت محافظت تعیین نشده است، شواهدی از کاهش محافظت پس از یک دوره سه دوزی واکسن چهارظرفیتی HPV دیده نشده است، حتی پس از ۱۰ سال پیگیری کارآزمایی‌های بالینی. واکسن چهار ظرفیتی HPV دیگر در ایالات متحده در دسترس نمی‌باشد ولی هنوز در بسیاری از کشورهای دیگر در دسترس می‌باشد، اگرچه دیگر احتمال ادامه تولید آن در آینده وجود ندارد.

واکسن نه ظرفیتی (گارداسیل-۹) سازمان غذا و دارو در سال ۲۰۱۴ یک واکسن جدید L1 VLP نه ظرفیتی را تأیید کرد. واکسن ۹ ظرفیتی تحت نام گارداسیل ۹ (مرک) به بازار عرضه شد. به صورت درون عضلانی سه بار (ماه‌های ۰، ۲ و ۶) تجویز می‌شود. واکسن ۹ ظرفیتی انواع ۶، ۱۱، ۱۶ و ۱۸ HPV (انواعی که اهداف واکسن چهارظرفیتی HPV هم هستند) و پنج نوع آنکوژنیک دیگر HPV (۳۱، ۳۳، ۴۵، ۵۲ و ۵۸) را مورد هدف قرار می‌دهد. HPV نوع‌های ۱۶ و ۱۸ روی هم تا ۸۰٪ علت تمام سرطان‌های سرویکس در دنیا را شامل می‌شود و داده‌های جهانی نشان می‌دهد که HPV انواع ۳۱، ۳۳، ۳۵، ۴۵، ۵۲ و ۵۸ دیگر انواعی هستند که به صورت شایع‌تر در سرطان سرویکس مهاجم دیده می‌شوند. مدل‌های ریاضی تخمین می‌زنند که میزان محافظت ایجاد شده توسط واکسن نه ظرفیتی HPV در مقابل تمام سرطان‌های سلول سنگفرشی مرتبط با HPV در دنیا، قابل افزایش تا ۹۰٪ است.

واکسن نه ظرفیتی در مقایسه با چهارظرفیتی، در مطالعات بالینی زنان و دختران ۱۶ تا ۲۶ ساله، پاسخ آنتی‌بادی خوبی به صورت حداقل به انواع ۶، ۱۱، ۱۶ و ۱۸ HPV نشان داده است. کنار هم قراردادن مطالعات ایمونولوژیک در دریافت‌کنندگان واکسن که مؤث و مذکر بوده و ۹-۱۵ سال سن داشتند و نیز پسران و مردان دریافت‌کننده که ۱۶-۲۶ سال داشتند، نشان داد که حد پایین ۹۵٪ فاصله اطمینانی نسبت میانگین تیتراژ متریک و میزان مثبت شدن آنتی‌بادی سرم، معیارهای پاسخ حداقل خوب برای همه‌ی انواع HPV موجود در واکسن را پر کردند. در دریافت‌کنندگان مؤث ۱۶-۲۶ ساله، میزان تأثیر واکسن در مقابل نقطه‌ی هدف ترکیبی بیماری سرویکال، وولوار یا واژینال با درجه بالا ایجاد شده توسط هرکدام از پنج نوع آنکوژنیک اضافه‌ی HPV، ۹۶/۷٪ بود (فاصله اطمینان ۹۵٪). واکسن نه ظرفیتی HPV مانند دیگر واکسن‌های موجود HPV امن بوده و به خوبی تحمل می‌شود. واکسن HPV ۹ ظرفیتی دارای اندیکاسیون FDA جهت پیشگیری از سرطان سرویکال، واژینال، وولوار و آنال و زگیل‌های تناسلی به دلیل انواع واکسن می‌باشد.

محافظت متقاطع واکسن‌های HPV خانم‌هایی که با هر یک از دو واکسن موجود واکسینه شوند، آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده علیه انواع HPV-16، -18 تولید می‌کنند. بررسی‌های انجام شده بر روی اطلاعات حاصل از کارآزمایی‌های بالینی

فعالیت جنسی تجویز گردد چون واکسن‌ها علیه انواع خاصی از HPV پیشگیری کننده هستند و بر روی عفونت‌های HPV نوع خاص از قبل موجود اثری ندارند. یکی از دو نوع واکسن HPV دو ظرفیتی (در جایی که در دسترس است) یا ۹ ظرفیتی ممکن است به کار رود. یک فرد می‌تواند واکسیناسیون را با یک واکسن HPV آغاز نماید و سپس واکسیناسیون را با نوع دیگری تکمیل نماید. برای کسانی که واکسیناسیون را با واکسن دو ظرفیتی یا چهار ظرفیتی تکمیل کرده‌اند، یک سری کامل اضافی (سه دوز) واکسیناسیون با واکسن ۹ ظرفیتی ممکن است تجویز گردد، ولی اطلاعاتی درخصوص مؤثر بودن این رویکرد وجود ندارد.

ACIP توصیه می‌کند که برای کودکان، نوجوانان و بزرگسالان (مذکر و مؤنث) با سن ۹-۲۶ سال، واکسیناسیون HPV در سن ۱۱ یا ۱۲ سال انجام گیرد، اگرچه واکسیناسیون می‌تواند در ۹ سالگی آغاز شود. واکسیناسیون «جبرانی» HPV برای مردان و زنانی که تا ۲۶ سالگی به اندازه کافی واکسینه نشده‌اند، توصیه می‌گردد.

برای بزرگسالان (مذکر و مؤنث) ۲۷ تا ۴۵ سال، واکسیناسیون جبرانی HPV به طور روتین توصیه نمی‌شود. در عوض امروزه ACIP توصیه به تصمیم‌گیری بالینی مشترک در خصوص واکسیناسیون HPV برای برخی بزرگسالان ۲۷ تا ۴۵ سال که به میزان کافی واکسینه نشده‌اند می‌نماید (به ادامه مراجعه کنید). واکسن‌های HPV برای استفاده در بزرگسالان با سن بیش از ۴۵ سال مجوز ندارند. برای زنان غربالگری سرطان سرویکس باید براساس گایدلاین‌های مختص سن بدون توجه به دریافت واکسن HPV ادامه یابد (تست غربالگری سرطان سرویکس در ادامه را ببینید).

تصمیم‌گیری بالینی اشتراکی برای بزرگسالان ۲۷ تا ۴۵ ساله بحث با بزرگسالان ۲۷ تا ۴۵ ساله باید قبل از توصیه روتین واکسن HPV انجام گیرد. عفونت HPV به زودی بعد از اولین فعالیت جنسی در اغلب افراد رخ می‌دهد و بنابراین کارایی واکسن در افراد مسن‌تر به دلیل عفونت‌های قبلی پایین‌تر است. معمولاً قرار گرفتن در معرض HPV در بین گروه سنی مسن‌تر کاهش می‌یابد. اگرچه واکسیناسیون HPV برای بزرگسالان ۲۷ تا ۴۵ سال ایمن است، ولی فایده‌ای که جمعیت می‌برند احتمالاً حداقل می‌باشد. با این حال برخی از زنان و مردانی که واکسینه نشده‌اند ممکن است در خطر اکتساب عفونت‌های جدید HPV باشند و بنابراین می‌توانند از واکسیناسیون HPV سود ببرند.

نشان می‌دهند که هر دو واکسن می‌توانند محافظت متقاطع محدود علیه انواع دیگر (به جز انواعی که واکسن به طور خاص علیه‌شان تولید شده، م) نیز ایجاد کنند. به نظر می‌رسد واکسن دو ظرفیتی علیه ۳۳، ۳۱، ۴۵ HPV کارآمدتر از واکسن چهار ظرفیتی است، اما به دلیل تفاوت در نحوه‌ی مطالعات، مقایسه‌ی مستقیم دشوار است (اگر غیرممکن نباشد). به علاوه، کارایی واکسن علیه عفونت‌های پایدار ناشی از ۳۱، ۴۵ HPV در کارآزمایی‌های مربوط به واکسن دو ظرفیتی، به تدریج در طول زمان کاهش یافت، در حالی که کارایی آن علیه عفونت‌های پایدار ۱۸- یا ۱۶ HPV بدون تغییر باقی ماند. این نتایج نشان می‌دهد که احتمالاً محافظت متقاطع عمری کوتاه‌تر از کارایی ایجاد شده توسط انواع واکسن در مقابل عفونت و بیماری دارد.

برنامه واکسیناسیون HPV به صورت دو دوز یا سه دوز در راستای ساده‌سازی برنامه‌ی دوزها و احتمالاً کاهش هزینه‌ها و بهبود استفاده از واکسن، برنامه‌ی دو دوزی ایجاد شده است. طبق چندین کارآزمایی تصادفی واکسن در دختران نوجوان، میانگین غلظت ژئومتریک (GMCs) آنتی‌بادی‌های HPV نوع ۱۶ تا ۲۴ ماه پس از برنامه‌ی دو دوزی نسبت به برنامه‌ی سه دوزی حداقل خوب قرار داشت. کشورهای متعددی برنامه‌ی واکسیناسیون دو دوزی HPV را پذیرفته‌اند. در ایالات متحده، CDC برای افرادی که واکسیناسیون را پیش از پانزدهمین تولدشان شروع می‌کنند، دو دوز واکسن HPV را توصیه می‌کند (در ۰ و ۱۲-۶ ماه) زیرا پاسخ ایمنولوژیک در این گروه سنی شدید است. سه دوز واکسن HPV (در ۰، ۲-۱ و ۶ ماه) برای افرادی توصیه می‌شود که واکسیناسیون را در پانزدهمین تولد خود یا پس از آن شروع می‌کنند و افرادی که دارای بیماری‌های نقص ایمنی هستند، شامل HIV / ایدز.

توصیه‌هایی برای واکسیناسیون HPV جدیدترین گایدلاین‌های واکسیناسیون HPV از کمیته‌ی مشورتی عملکردهای ایمنی‌سازی (ACIP) در زیر خلاصه شده و با جزئیات در <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/wr/mm6832a3.htm> آمده است. هیچ تستی از هر نوع قبل از واکسیناسیون به منظور تعیین اینکه آیا واکسن HPV باید به فردی تجویز شود یا خیر تا مشخص شود که آیا واکسن مؤثر خواهد بود یا نه، توصیه نمی‌شود. در صورتی که امکان‌پذیر باشد، واکسن HPV باید قبل از در معرض قرار گرفتن با HPV از طریق

انواع HPV موجود در واکسن می‌شود، گرچه سطوح آنتی‌بادی معمولاً نسبت به افراد آلوده شده با HIV، پایین‌تر است. علاوه بر این پاسخ‌های ایمنی در بین PLWH‌هایی که بالاترین شمارش CD4 و پایین‌ترین بار ویروسی HIV را دارند، به نظر قوی‌تر می‌آید. مطالعات همچنین اشاره می‌کنند که واکسیناسیون HPV باعث القای پاسخ انامنستیک^۱ در PLWH می‌شود. در خصوص کارایی در حفاظت علیه بیماری مرتبط با HPV، یک کارآزمایی بالینی دوسوکور تصادفی کارایی واکسن HPV چهار ظرفیتی را در بزرگسالان مبتلا به عفونت HIV که مسن‌تر از ۲۷ سال هستند در مورد پیشگیری از عفونت‌های HPV آنال جدید یا پیشرفت در ضایعات آنال دیسپلاستیک با درجه بالا ارزیابی کرد. کارآزمایی کارایی را نشان نداد ولی شرکت‌کنندگان در مطالعه در ابتدا سطوح بالایی از عفونت HPV داشتند.

واکسیناسیون HPV برای دختران و پسران با عفونت HIV که ۱۱ تا ۲۶ سال سن دارند توصیه شده است. از آنجایی که برخی افراد مبتلا به عفونت HIV (همانند افراد غیر آلوده به HIV) قبل از واکسیناسیون تعداد زیادی شریک جنسی داشته‌اند، واکسیناسیون HPV ممکن است در این افراد نسبت به افراد با شرکای جنسی محدود یا بدون شریک جنسی در طول زندگی از فایده کمتری برخوردار باشد. اطلاعات فعلی از واکسیناسیون افراد PLWH مسن‌تر از ۲۶ سال حمایت نمی‌کند. فایده سلامت عمومی برای واکسیناسیون HPV افراد PLWH در این طیف سنی احتمالاً حداقل است. با این حال اگرچه اغلب افراد PLWH با سن ۲۷ تا ۴۵ سال از واکسن سودی نخواهند برد، ممکن است شرایطی وجود داشته باشد که امکان فایده واکسن را مطرح نمایند و همان تصمیم‌گیری بالینی اشتراکی (که در بالا مطرح شد) بین پزشک و بیمار توصیه شده است.

■ غربالگری سرطان ناشی از HPV

پس از این که عفونت با HPV اتفاق افتاد، پیش‌گیری از بیماری ناشی از HPV به غربالگری وابسته است. در حال حاضر، غربالگری سرطان سرویکس در پیش‌گیری از این سرطان به صورت گسترده به عنوان هزینه - اثربخش پذیرفته شده است. غربالگری آنال در گروه‌های پرخطر پذیرفته شده است، اگرچه هیچ گایدلاین ملی برای فواصل یا سن آغاز و قطع غربالگری وجود ندارد. در کشورهایی که از نظر منابع غنی هستند، روش

در خصوص واکسیناسیون HPV بزرگسالان ۲۷ تا ۴۵ سال، برخی نکات کلیدی توسط ACIP تأکید گردید که باید مطرح گردند و عبارتند از:

- HPV یک عفونت شایع منتقل شده از راه جنسی است و اغلب عفونت‌های HPV بدون علامت هستند و منجر به بیماری بالینی نمی‌شوند.
- اغلب بزرگسالان فعال از نظر جنسی در معرض HPV قرار گرفته‌اند، اگرچه لزوماً تمامی انواع HPV توسط واکسن‌ها مورد هدف قرار نمی‌گیرند.
- برخی بزرگسالان در معرض خطر کسب عفونت‌های جدید HPV از طریق فعالیت جنسی می‌باشند. به عنوان مثال داشتن یک شریک جنسی جدید یک عامل خطر کسب عفونت جدید HPV است.
- افرادی که دارای شریک جنسی متقابل تک همسری طولانی مدت می‌باشند، بعید است که عفونت جدید HPV را کسب نمایند.
- تست آنتی‌بادی نمی‌تواند مشخص کند که آیا یک فرد به نوع خاصی از HPV ایمنی دارد یا حساس است.
- واکسن‌های HPV در افرادی که در معرض نوع HPV موجود در واکسن قبل از واکسیناسیون قرار نگرفته‌اند، خیلی مؤثر می‌باشند.
- کارایی واکسن احتمالاً در بین افراد با شرکای جنسی متعدد در طول زندگی پایین‌تر می‌باشد چون این افراد احتمالاً عفونت‌های قبلی با HPV نوع واکسن داشته‌اند.
- واکسن‌های HPV پروفیلاکتیک هستند (یعنی آنها از عفونت‌های جدید HPV ممانعت به عمل می‌آورند). آنها در پیشگیری از پیشرفت عفونت ایجاد شده توسط HPV به سمت بیماری بالینی کارایی ندارند و آنها نقشی در درمان بیماری مرتبط با HPV ندارند.

توصیه‌ها در خصوص واکسیناسیون HPV در افراد مبتلا به HIV (PLWH) گایدلاین‌های واکسیناسیون HPV در PLWH در ادامه خلاصه شده‌اند و با جزئیات در آدرس زیر وجود دارند: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/4/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/343/human-papillomavirus>.

واکسن‌های HPV در PLWH ایمن هستند. استفاده از واکسن‌های HPV باعث تولید سطوح بالایی از آنتی‌بادی علیه

اولیه‌ی غربالگری سرطان سرویکس سیتولوژی از طریق پاپ‌اسمیر است. معیارهای جامعه‌ی کولپوسکوپی^۱ و پاتولوژی دهانه‌ی رحم در آمریکا (ASCCP)، پیشنهاد کرد که غربالگری برای سرطان دهانه‌ی رحم بدون توجه به سن شروع فعالیت‌های جنسی، از ۲۱ سالگی شروع شود. زنان بین ۲۱ تا ۲۹ سال که پاپ‌اسمیر طبیعی داشته‌اند، باید هر سه سال یک بار این آزمایش را تکرار کنند. اگر چه تست HPV DNA معمولاً در زنان نوجوان و جوان مثبت می‌شود، احتمال خطر سرطان دهانه‌ی رحم در آن‌ها بسیار پایین است. برای زنان در این گروه سنی آزمایش HPV DNA هم‌زمان با پاپ‌اسمیر توصیه نمی‌شود، زیرا حضور HPV DNA ارتباطی با وجود نئوپلازی سنگفرشی درون اپی‌تلیومی با درجه‌ی بالا ندارد.

تست هم‌زمان HPV DNA به عنوان روشی برای تشخیص نیاز به کولپوسکوپی به زنان ۲۹-۲۵ ساله‌ای توصیه می‌شود که سیتولوژی سلول‌های سنگفرشی غیرمعمول با اهمیت نامشخص (ASCUS) را شناسایی می‌کند. زنان ۳۰-۶۵ ساله باید هر ۳ سال پاپ‌اسمیر داشته باشند اگر تست HPV DNA انجام نمی‌شود. فواصل غربالگری برای زنان این گروه سنی را می‌توان در صورت انجام تست هم‌زمان HPV DNA و منفی بودن آن، تا ۵ سال در نظر گرفت. تست HPV برای شرکای جنسی زنان با HPV یا برای غربالگری بیماری‌هایی به جز سرطان دهانه رحم توصیه نمی‌شود.

نقش تست HPV DNA به عنوان غربالگری اولیه برای سرطان دهان رحم در حال تغییر است. در ایالات متحده دو سنجش تجاری موجود (تست Roche Cobas HPV و [BD Onclarity HPV Assay diagnostics, Becton Dickinson and Company]) که توسط FDA برای غربالگری اولیه با استفاده از تست HPV DNA تأیید شده‌اند، وجود دارند. اگرچه با آشکار شدن امکان سنجی و شواهدی برای استفاده از آنها در جمعیت‌های مختلف در سطح جهان، سنجش‌های بیشتری ممکن است برای استفاده تأیید شوند. این تست‌ها را می‌توان در زنان ۲۵ ساله یا پیش‌تر برای شناسایی HPV DNA در نمونه‌های گرفته شده از دهانه رحم بدون سیتولوژی سرویکال استفاده کرد. نتیجه مثبت از نظر HPV نوع ۱۶ یا ۱۸ در جمعیت عمومی، آن‌قدر ارزش پیش‌بینی‌کننده‌ی مثبت بالایی دارد که این زنان باید کولپوسکوپی انجام دهند. اگر انواع دیگر پرخطر HPV به جز ۱۶ یا ۱۸ شناسایی شوند، سیتولوژی می‌تواند استفاده شود. الگوریتم‌های کامل گایدلاین‌های

غربالگری مناسب با سن، تست DNA HPV و مدیریت پاپ‌اسمیرهای غیرطبیعی در جامعه‌ی کولپوسکوپی و پاتولوژی دهانه‌ی رحم در آمریکا در این آدرس موجود است: <http://asccp.org/guidelines>

در مورد زنان ۳۰ ساله یا کمتری که به HIV آلوده می‌شوند، سیتولوژی دهانه‌ی رحم روش ارجح غربالگری سرطان دهانه رحم بوده و تست هم‌زمان HPV DNA توصیه نمی‌شود. غربالگری سرطان دهانه رحم باید طی یک سال از تشخیص عفونت HIV آغاز شود، بدون توجه به روش انتقال HIV. اگر نخستین پاپ‌اسمیر نرمال است، پاپ‌اسمیرهای بعدی باید سالانه انجام شود تا سه نتیجه‌ی منفی حاصل شود. سپس سیتولوژی هر ۳ سال قابل انجام است. برای زنان ۳۰ سال و بالای ۳۰ سال، پاپ‌اسمیر به شیوه‌ی مشابه زنان جوان‌تر انجام می‌شود. به هر حال، تست هم‌زمان HPV DNA در زنان این گروه سنی می‌تواند استفاده شود. اگر سیتولوژی و تست هم‌زمان HPV DNA منفی هستند، بررسی بعدی را می‌توان ۳ سال بعد انجام داد. روش برخورد با نتایج مثبت تست هم‌زمان HPV DNA به مانند زنان غیرآلوده به HIV است.

زنانی که در کشورهای در حال توسعه زندگی می‌کنند و دسترسی چندانی به برنامه‌های غربالگری دهانه‌ی رحم ندارند، با احتمال بیشتری به سرطان دهانه‌ی رحم مبتلا می‌شوند؛ همچنین احتمال زنده ماندن آن‌ها به دنبال سرطان، کمتر است. حدود ۷۵ درصد از زنانی که در کشورهای توسعه‌یافته زندگی می‌کنند در ۵ سال گذشته غربالگری شده‌اند، در حالی که این میزان در زنان کشورهای در حال توسعه تنها حدود ۵ درصد است. موانع اقتصادی و محاسبه‌ای مانع غربالگری روتین این جمعیت‌ها برای سرطان دهانه‌ی رحم می‌شوند. بسیاری کشورهای فقیر از روش جایگزینی به نام بررسی از طریق دیدن با استیل اسید (VIA) برای غربالگری سرطان سرویکس استفاده می‌کنند. در حالی که برخی مطالعات کاهش مرگ‌ومیر ناشی از سرطان سرویکس را در جوامعی نشان می‌دهد که از VIA به‌طور گسترده استفاده می‌کنند، مطالعات دیگری این را نشان نمی‌دهند. علاوه بر این، ویژگی پایین VIA مشکل‌ساز است. با در دسترس قرارگرفتن روش‌های جدیدی که از تشخیص DNA انکوژنیک HPV استفاده می‌کنند، حتی کشورهای با منابع محدود ممکن است بتوانند VIA را با این روش‌ها جایگزین کنند و در

ایمنی را فعال می‌کند؛ این اتفاق متجر به بروز یک پاسخ التهابی می‌شود. کرم ۵ درصد ایمی‌کوئیمید هنگام خواب سه بار در هفته برای حداکثر ۱۶ هفته، به زگیل‌های تناسلی زده می‌شود. در حدود ۵۶ درصد از بیماران (اکثراً زنان) زگیل‌ها از بین می‌روند؛ میزان عود به ۱۳ درصد می‌رسد. عوارض جانبی التهابی در محل، شایع‌اند. میزان پاکسازی زگیل‌های تناسلی با کرم ۳/۷۵ درصد به این اندازه بالا نیست، اما مدت زمان درمان کوتاه‌تر است (استفاده‌ی روزانه، برای حداکثر ۸ هفته)؛ همچنین عوارض جانبی موضعی و سیستمیک ناشی از آن، کمترند. از ایمی‌کوئیمید نباید در درمان ضایعات واژنی، مقعدی یا ضایعات دهانه‌ی رحم استفاده کرد. بی‌خطر بودن ایمی‌کوئیمید در دوران بارداری ثابت نشده است.

اینترفرون (IFN- α) نو ترکیب برای درمان درون ضایعه‌ای^۳ زگیل‌های تناسلی، شامل ضایعات اطراف مقعد، به کار می‌رود. مقدار توصیه شده $10^6 \text{ IU} \times 1/0$ از IFN به صورت تزریقی در هر ضایعه، سه بار در هفته به مدت ۳ هفته می‌باشد. درمان با IFN از طریق تقویت پاسخ‌های ایمنی، سلول‌های آلوده را پاکسازی می‌کند. عوارض جانبی آن شامل سردرد، تهوع، استفرغ، خستگی، و بی‌حالی می‌باشد. درمان با IFN هزینه‌بر است و باید به موارد شدیدی که به درمان‌های ارزان‌تر پاسخ نمی‌دهند، اختصاص داده شود. IFN نباید در درمان ضایعات مقعدی، واژینال یا ضایعات دهانه‌ی رحم استفاده شود.

سرمادرمانی سرمادرمانی (تیتروژن مایع) برای ضایعات ناشی از HPV باعث مرگ سلولی می‌شود. زگیل‌های تناسلی بعد از ۲ یا ۳ هفته دوره‌ی درمان هفتگی از بین می‌روند، اما معمولاً عود می‌کنند. سرمادرمانی سمی نیست و عوارض جانبی چشمگیری ندارد، و می‌تواند برای بافت بیمار دهانه‌ی رحم نیز استفاده شود. در اکثر مواقع درد موضعی ایجاد می‌کند.

روش‌های جراحی ضایعات برجسته را می‌توان پس از تزریق درون پوستی لیدوکاین ۱ درصد، با جراحی برداشت. این درمان به خوبی تحمل می‌شود، اما می‌تواند اسکار بر جا

نتیجه کاهش سرطان سرویکس را شاهد باشند.

امروزه درباره‌ی غربالگری برای سرطان مقعد و پیش‌درآمدهای آن شامل ضایعات درون اپی‌تلیومی درجه بالای مقعدی، اتفاق نظر وجود ندارد. این فقدان وضوح به خاطر اطلاعات ناکافی درباره‌ی درمان بهینه‌ی دیس‌پلازی‌های آنال با درجه پایین یا بالا که طی غربالگری‌های سیتولوژیک یافت می‌شوند، می‌باشد. راهنماهای جدید درمان HIV نشان می‌دهند که احتمالاً غربالگری سودمند است، اما تأثیر آن روی میزان ناتوانی و مرگ‌ومیر ناشی از سرطان سلول‌های سنگفرشی مقعد کاملاً مشخص نیست. از سال ۲۰۲۰ بروز سرطان‌های سر و گردن مرتبط با HPV در ایالات متحده از بروز سرطان‌های سرویکس پیشی گرفته است، ولی گایدلاین تعیین شده‌ای برای غربالگری سرطان‌های سر و گردن مرتبط با HPV وجود ندارد. با این حال واکسیناسیون HPV احتمال دارد که هم برای سرطان‌های آنال و هم سر و گردن مرتبط با HPV مؤثر باشد.

درمان

درمان بیماری ناشی از HPV

شیوه‌های درمانی متعددی برای عفونت‌های مختلف ناشی از HPV وجود دارد، اما ثابت نشده که هیچ کدام از آنها بتوانند HPV را از بافت مجاور بافت عفونی و تخریب شده، ریشه‌کن کنند. کارایی‌های درمان، توسط عودهای مکرر احتمالاً به خاطر عفونت مجدد کسب شده از شریک جنسی آلوده، فعالیت مجدد ویروس نهفته، یا تلقیح خودبه خودی از سلول‌های عفونی مجاور، محدود شده است. اهداف درمان شامل موارد زیر می‌شود: پیش‌گیری از انتقال ویروس، از بین بردن ضایعات پیش - بدخیم^۱، و تخفیف علائم.

معمولاً درمان باعث از بین بردن موفقیت‌آمیز ضایعات قابل رویت و بافت‌های با درگیری فاحش، می‌شود. برای زگیل‌های تناسلی، بیماری‌های مربوط به واژن و دهانه‌ی رحم، و بیماری‌های مقعد و اطراف مقعد درمان‌های مختلفی به کار گرفته می‌شود.

گزینه‌های درمانی

ایمی‌کوئیمید^۲ ایمی‌کوئیمید (کرم ۳/۷۵ درصد یا ۵ درصد) نوعی داروی موضعی برای تنظیم پاسخ‌های ایمنی است که توسط خود بیمار استفاده می‌شود، و به نظر می‌رسد که با اتصال به یک رسپتور شبه زنگ (TLR) سلول‌های

1- premalignant

2- imiquimod

3- intralesional

جدول ۱-۱۹۸. درمان‌های توصیه شده برای زگیل‌های تناسلی ناشی از HPV^۱

درمان	سرما درمانی	برداشتن از طریق لیزر	اینترفرون	ایمی‌کوئیمد
تأثیرگذاری میزان عود	خوب اغلب مواقع	عالی اغلب مواقع	خوب اغلب مواقع	خوب اغلب مواقع
عوارض جانبی	خفیف، به خوبی تحمل می‌شود.	خفیف، به خوبی تحمل می‌شود.	خفیف تا متوسط، به خوبی تحمل می‌شود.	اغلب مواقع، نسبتاً شدید، خفیف تا متوسط
در دسترس بودن هزینه	خوب مناسب	خوب نسبتاً گران	نسبتاً خوب بسیار گران	نسبتاً خوب بسیار گران
				گران

a. ایمی‌کوئیمد را می‌تواند خود فرد استفاده کند. تمام درمان‌های دیگر باید توسط پزشک تجویز شوند.

بگذارد و نیازمند هموستاز است. زگیل‌های تناسلی را می‌توان با کوتر برقی^۱ نیز از بین برد، که در این صورت نیازی به متوقف کردن جریان خون نخواهد بود.

درمان با لیزر درمان با لیزر ضایعات برجسته و سایر بافت‌های آلوده به HPV را از بین می‌برد، در حالی که بافت سالم محفوظ می‌ماند. معمولاً بی‌حسی موضعی کافی است. کارایی آن علیه ضایعات تناسلی حداقل به اندازه‌ی سایر درمان‌هاست (۶۰ تا ۹۰ درصد)، و میزان عود در این روش کمتر است (۵ تا ۱۰ درصد). عوارض آن شامل درد موضعی، ترشحات واژنی، تورم در اطراف میز راه، و تورم پنیس یا وولوا می‌باشد. لیزر درمانی هم‌چنین در درمان دیس‌پلازی دهانه‌ی رحم و بیماری‌های مقعدی ناشی از HPV موفق بوده است.

واکسن‌های درمانی سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی در بیمارانی با سرطان‌های همراه با HPV دچار تغییر می‌شوند. پاسخ ایمنی آنتی‌تومور با مکانیسم‌های ویروسی خاص کند می‌شود. چندین واکسن درمانی که در مرحله ایجاد و توسعه هستند، برای تقویت پاسخ با واسطه سلولی به انکوپروتئین‌های E7 و E6 HPV تقویت شده‌اند؛ این انکوپروتئین‌ها در سرطان‌های همراه HPV بیان می‌شوند. این گونه واکسن‌ها توانایی درمان سرطان‌های ناشی از HPV

را تقویت می‌کنند، بیماری‌هایی که درمان آنها با روش‌های کنونی بسیار سخت است. به هر حال، با وجود پیشرفت‌ها، هیچ واکسن HPV در حال حاضر برای درمان عفونت HPV یا بیماری مرتبط با آن وجود ندارد.

سایر درمان‌ها تری‌کلرواستیک اسید و بی‌کلرواستیک اسید، هر دو، عوامل سوزشی‌آوری هستند که زگیل‌ها را از طریق انعقاد پروتئین‌ها، از بین می‌برند. هیچ یک از این عوامل برای درمان توصیه نمی‌شود. سینکاتشینز^۲ (پماد ۱۵ درصد) و پودوفیلوتوکسین (محلول ۰/۰۵ یا ژل و کرم ۰/۱۵٪) گاهی برای زگیل‌های تناسلی خارجی استفاده می‌شوند، اما روش‌های دیگر لیست شده در بالا به همان اندازه یا بیش‌تر مؤثر بوده و بهتر تحمل می‌شوند.

توصیه‌های درمانی

جدول ۱-۱۹۸ درمان‌های در دسترس برای زگیل‌های تناسلی را لیست کرده است. هیچ درمان بهینه‌ای که کارایی بالا، سمیت پایین، هزینه‌ی کم، و احتمال عود پایین داشته باشد برای بیماری‌های دستگاه تناسلی که به HPV مرتبط‌اند، موجود نیست. برای زگیل‌های تناسلی پنیس یا وولوا، سرما درمانی^۳ بی‌خطرترین راه، با کم‌ترین هزینه و بیشترین

1- electrocautery

2- Sinecatechins

3- Cryotherapy

و بنابراین از نظر تئوری به شرکای غیرآلوده، منتقل شود. ضایعات پیش‌سرطانی دهانه‌ی رحم باید درمان شوند، تا جلوی پیشرفت‌شان به سمت سرطان گرفته شود.

■ برای مطالعه بیشتر

- CLIFFORD GM et al: Carcinogenicity of human papillomavirus (HPV) types in HIV-positive women: A meta-analysis from HPV infection to cervical cancer. *Clin Infect Dis* 64:1228, 2017.
- CURRY SJ et al: Screening for cervical cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 674:320, 2018.
- DE SANJOSÉ S et al: The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 47:2, 2018.
- GARLAND SM et al: Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: A systematic review of 10 years of real-world experience. *Clin Infect Dis* 63:519, 2016.
- GIULIANO AR et al: Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med* 364:401, 2011.
- GRAVITT PE, WINER RL: Natural history of HPV infection across the lifespan: Role of viral latency. *Viruses* 9:265, 2017.
- LOPALCO PL: Spotlight on the 9-valent HPV vaccine. *Drug Des Devel Ther* 11:35, 2016.
- United States, 2003-2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 70:415, 2021.
- ROSENBLUMHG et al: Declines in prevalence of human papillomavirus vaccine-type infection among females after introduction of vaccine. *SCHIFFMAN M et al: Carcinogenic human papillomavirus infection. Nat Rev Dis Primers* 2:16086, 2016.
- SERRANO B et al: Epidemiology and burden of HPV-related disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 47:14, 2018.
- SMALL WJR et al: Cervical cancer: A global health crisis. *Cancer* 2404:123, 2017.
- WENTZENSEN N et al: Eurogin 2016 roadmap: How HPV knowledge is changing screening practice. *Int J Cancer* 140:2192, 2017.

کارایی می‌باشد. با این حال، تمامی روش‌های در دسترس برای درمان زگیل‌های تناسلی دارای میزان بالایی از عود هستند. راهنمایی‌هایی درباره‌ی درمان زگیل‌های تناسلی در وبسایت (https://www.cdc.gov/std/tg2015/CDC_warts.htm) موجود است.

زنان مبتلا به ضایعات واژنی باید به یک متخصص زنان که تجربه‌ی زیادی در کولپوسکوپی و درمان این ضایعات دارد، ارجاع داده شوند. درمان بیماری دهانه‌ی رحم شامل معاینه‌ی دقیق، بیوپسی، و درجه‌بندی هیستوپاتولوژیک برای مشخص کردن شدت و میزان گسترش بیماری، می‌باشد. زنانی که شواهدی از عفونت دهانه‌ی رحم با HPV نشان دهند باید به یک متخصص زنان که با عفونت HPV آشنا باشد و تجربه‌ی کولپوسکوپی را داشته باشد، ارجاع داده شوند. بهترین روش پیگیری برای این بیماران شامل بررسی‌های کولپوسکوپییک دهانه‌ی رحم و واژن به صورت سالانه می‌باشد. دانشکده‌ی زنان و زایمان آمریکا راهنمایی‌هایی را برای درمان دیسپلازی و سرطان دهانه‌ی رحم ارائه کرده است.

برای ضایعات مقعدی یا اطراف مقعدی، سرمادرمانی یا برداشتن ضایعه از طریق جراحی، بی‌خطرترین و کارآمدترین روش به شمار می‌رود. هنگامی که بیمار ضایعات اطراف مقعدی دارد، باید آنوسکوپی^۱ و / یا سیگموئیدوسکوپی انجام شود، و ضایعات مشکوک باید برای رد احتمال بدخیمی بیوپسی شوند.

■ مشاوره‌ی بیماران در مورد بیماری HPV

اکثر بزرگسالانی که از نظر جنسی فعال‌اند در طول زندگی‌شان با HPV آلوده می‌شوند. تنها راه اجتناب از آلوده شدن به HPV دوری کردن از فعالیت‌های جنسی شامل تماس‌های نامشروع و رابطه‌ی جنسی دهانی، می‌باشد. داشتن رابطه‌ی جنسی بی‌خطر (کاهش شرکای جنسی، استفاده از کاندوم) می‌تواند احتمال انتقال HPV را کاهش دهد. بیشتر عفونت‌های HPV توسط دستگاه ایمنی کنترل شده، و هیچ علامت یا بیماری ایجاد نمی‌کنند. برخی عفونت‌ها به زگیل‌های تناسلی و ضایعات پیش‌سرطانی دهانه‌ی رحم منجر می‌شوند. زگیل‌های تناسلی را می‌توان به خاطر زیباسازی و جلوگیری از گسترش عفونت به سایرین، درمان کرد. حتی پس از بهبود زگیل‌های تناسلی، ویروس نهفته HPV ممکن است در پوست یا مخاط به ظاهر سالم، باقی مانده

بخش ۱۳

عفونت ناشی از ویروس‌های تنفسی DNA دار و RNA دار

عفونت‌های تنفسی و ویروسی شایع

James E. Crowe, Jr



عفونت‌های تنفسی ویروسی، جزء شایع‌ترین و معمول‌ترین عفونت‌ها در انسان هستند. بعضی ویروس‌های قدیمی (مانند، رینوویروس‌ها) از راه مجرای تنفسی وارد بدن شده، تکثیر پیدا می‌کنند و تنها سبب بیماری در سلول‌های اپی‌تلیوم تنفسی می‌شوند. سایر ویروس‌ها، یعنی آنهایی که عمومی‌تر (سیستمیک) هستند (مانند، ویروس سرخک و کروناویروس [SARS سندرم تنفسی حاد شدید]) از طریق جریان خون گسترش می‌یابند و سبب بیماری سیستمیک می‌شوند؛ با این حال، آنها هم ممکن است از طریق مجرای تنفسی وارد شده و سبب بیماری شوند. گرچه عفونت با ویروس‌های سیستمیک اغلب منجر به ایمنی دائمی علیه بیماری می‌شود، ویروس‌های تنفسی که سبب ویرمی (وجود ویروس در خون) نمی‌شوند، معمولاً می‌توانند همان میزبان را بارها در طول زندگی مبتلا کنند. به دلیل ایمنی ناقص و رو به کاهشی که پس از عفونت طبیعی حاصل می‌شود، عفونت مجدد با همان ویروس امری شایع است. صدها ویروس مختلف سبب عفونت مجاری تنفسی می‌شوند، و در هر نوع (تیپ) ویروس، تنوع تقریباً نامحدودی از سویه‌ها می‌تواند وجود داشته باشد که از نظر آنتی‌ژنی، جغرافیایی و در طی زمان تغییر می‌کنند (مثلاً، ویروس‌های آنفلوآنزا که از نظر آنتی‌ژنی دستخوش تغییر هستند). انتخاب‌های درمانی که خاص ویروس‌ها باشد، محدودند، و تنها واکسن‌های مجاز کمی در دسترس هستند. برای بحث بیشتر در مورد عفونت‌های تنفسی ویروسی شایع به فصل ۳۱ و فصول مربوط به سندرم‌های خاص مراجعه کنید.

عفونت‌های تنفسی ویروسی شایع به طرق مختلف دسته‌بندی می‌شوند، مثلاً براساس محل آناتومیک درگیری، سندرم بیماری و یا عامل اتیولوژی بیماری.

کانون‌های آناتومیک در دستگاه تنفسی انسان

نوع بیماری تنفسی که در جریان عفونت ویروسی رخ می‌دهد تا حد زیادی توسط نوع سلول و ساختمان بافتی دستگاه تنفسی

تعیین می‌شود. تارهای صوتی، گذر و انتقال بین مجاری تنفسی فوقانی و تحتانی را میسر می‌کنند. دستگاه تنفسی فوقانی یک نظام آناتومیک پیچیده با ساختارهای مرتبط می‌باشد و شامل سینوس‌ها، فضاهای گوش میانی، شیپور استاش، ملتحمه، حلق بینی (زنازوفارنکس)، حلق دهانی (اوروفارنکس) و حنجره است. لوزه‌ها (لوزه کامی) و آدنوئیدها (لوزه‌های حلقی)، مجموعه بزرگی از بافت لنفوئید در حلق هستند که در ایمنی مشارکت دارند اما مستعد عفونت هم هستند. ساختار دستگاه تنفسی تحتانی شامل نای، نایژه‌ها (برونش‌ها)، نایژک‌ها (برونشیول‌ها)، حبابچه‌ها و بافت ریه (یعنی سلول‌های اپی‌تلیال و رگ‌های خونی) است. سلول‌های اپی‌تلیال (پوششی) متنوعی که مجاری تنفسی را مفروش کرده‌اند، در ریخت‌شناسی (مورفولوژی)، عملکرد و آسیب‌پذیری‌شان به عفونت‌های ویروسی مختلف، متفاوتند. انواع اصلی سلول‌ها در راه‌های هوایی اصلی، سلول‌های اپی‌تلیال مزک‌دار یا بدون مزک، سلول‌های گابلت و سلول‌های کلارا هستند. سلول‌های عضلانی صاف، ساختار بافتی اصلی را در اطراف بافت اپی‌تلیالی راه‌های هوایی بزرگ (زیر سطح برونشیول‌ها) در دستگاه تنفسی تحتانی تشکیل می‌دهند و این سلول‌ها به سیگنال‌های درونی و خارجی مانند عفونت ویروسی یا مواجهه با آلرژن‌ها یا آلاینده‌ها، واکنش نشان می‌دهند. فرایند پاتولوژیک ویز (خس خس) به واسطه انقباض عضله صاف ایجاد می‌شود و انسداد راه‌های هوایی به دنبال تجمع موکوس و بافت پوششی مرده در مجرا، رخ می‌دهد. علت ویز در راه‌های هوایی تحریک‌پذیر، تنگی مجرا در سطح برونشیول‌ها (باریک‌ترین قطر مجرا در راه‌های هوایی) است. ریه فاقد سلول‌های عضلانی صاف یا مزک‌دار است، اما در عوض دارای دو نوع پنوموسیت (II, I) است. پنومونی (فصل ۱۲۶) عفونت پنوموسیت‌های موجود در نسج ریه و حبابچه‌ها است. حبابچه‌ها حاوی سلول‌هایی از رده مونوسیت‌ها (مانند ماکروفاژها) هم هستند که در کیسه‌های هوایی چرخ می‌زنند و می‌گردند.

سندرم‌های بیماری

به دلیل میل شدیدی که انواع ویروس‌های تنفسی برای تکثیر در سلول‌ها و مناطق مختلف دستگاه تنفسی دارند، این امکان برای پزشک متبحری که مسلط به دانش اپیدمیولوژیک است وجود دارد تا پی به محتمل‌ترین ارتباط بین ویروس‌ها و سندرم‌های بالینی ببرد. تشخیص‌های بالینی که برای عفونت مجاری تنفسی

در اختیار داشتنی آزمون‌های مولکولی اختصاصی و حساس، مانند رونویسی معکوس در ترکیب با واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (RT-PCR)^۱، بررسی‌ها در دو دهه گذشته، وسعت درک ما را از علل عفونت‌های تنفسی ویروسی به میزان زیادی افزایش داده است. آزمون‌های RT-PCR مولتی پلکس که قادرند یک دوجین یا بیشتر از، ویروس‌ها را شناسایی کنند، در حال حاضر برای آزمایش بالینی ترشحات تنفسی در دسترس هستند. این آزمون‌های حساس، مخصوصاً در بررسی عفونت در بزرگسالان مفید بوده‌اند، زیرا آنها در مقایسه با کودکان اغلب مقادیر بسیار کمتری از ویروس را به داخل ترشحات می‌ریزند. ویروس‌های آنفلوانزا، RSV و متاپنوموویروس انسانی (hMPV)، شایع‌ترین علل بیماری‌های وخیم مجاری تنفسی تحتانی در افرادی هستند که از سایر جهات سالمند؛ ویروس‌های پاراآنفلوانزا (PIVs) و آدنوویروس‌ها هم علت قابل ملاحظه‌ای برای بیماری هستند. رینوویروس‌ها (شایع‌ترین علت سندرم سرماخوردگی) به طور روزافزون در سندرم‌های مجاری تنفسی تحتانی شرکت دارند. عفونت رینوویروسی بسیار شایع است، حتی در افراد بدون علامت، و این امر اثبات نقش واضح رینوویروس‌ها را در بیماری مجاری تنفسی تحتانی دشوار کرده است. معمولاً در یک مورد تحقیقاتی، حدود دوسوم موارد بیماری تنفسی می‌تواند با یک عامل ویروسی خاص مرتبط باشد. علاوه بر ویروس‌هایی که در بالا به آنها اشاره شد (و در ذیل شرح داده می‌شوند)، ویروس‌های دیگری هم با ابزارهای مولکولی شناسایی شده‌اند که با بیماری تنفسی همراهند. با این حال، منصفانه است که بگوییم ابزارهای تشخیصی ما زیر سطح مطلوب هستند زیرا در مطالعات نظارتی بزرگ (surveillance study)، تقریباً در یک سوم از موارد بیماری‌های تنفسی بالینی، یک عامل عفونی خاص شناسایی نمی‌شود. احتمال دارد دلیل عدم شناسایی پاتوژن‌ها در این موارد، تیرهای بسیار پایین ویروس در نمونه‌های بیمار در زمان تظاهرات بالینی باشد، که ممکن است پس از دوره اوج ریزش ویروس رخ دهد. همچنین امکان دارد، عوامل جدیدی باشند که هنوز شناخته نشده‌اند. همچنانکه ابزارهای در حال تکوینی در سال‌های آینده برای مطالعات میکروبیوم و «ویروم» (با توالی همه اسیدهای نوکلئیک در یک نمونه) به کار گرفته می‌شوند، احتمالاً عوامل جدید و بیماری‌های مرتبط جدیدی هم کشف خواهد شد.

فوقانی مطرح است، شامل رینیت یا سرماخوردگی، سینوزیت، اوتیت میانی، کونژنکتیویت (التهاب ملتحمه)، فارنژیت، تونزیلیت (التهاب لوزه‌ها، بخصوص لوزه‌های کامی) و لارنژیت است. در حقیقت، بعضی از عفونت‌های مجاری تنفسی فوقانی، در جریان یک عفونت، بیشتر از یک محل آناتومیک را در مجاری تنفسی فوقانی مبتلا می‌کنند، مانند شکل کلاسیک تب فارنگوکونژنکتیویت در جریان یک عفونت آدنوویروسی. سندرم‌های مجاری تنفسی تحتانی هم می‌توانند با ناحیه‌ای آناتومیک مرتبط باشند، مانند تراکیت، برونشیت، برونشیولیت، پنومونی و تشدید بیماری راه هوایی تحریک‌پذیر یا آسم. برونشیولیت که مشخصه آن به دام افتادن هوا در ریه همراه با اشکال در بازدم (یعنی ویز) است؛ در نتیجه التهاب یا عفونت برونشیول‌ها، یعنی کوچک‌ترین و مقاوم‌ترین راه‌های هوایی رخ می‌دهد. به علاوه سندرم‌های مختلفی مانند لارنگوتراکئیت (معمولاً کroup نامیده می‌شود) هم اتفاق می‌افتد. کroup بیماری است که ویژگی آن اشکال در دم همراه با سرفه پارسی است و در نتیجه التهاب یا عفونت حنجره، نای و برونش‌ها رخ می‌دهد. زمانی که علایم تنفسی در زمینه بیماری تنفسی ویروسی‌ای است که آن بیماری با علایم سیستمیک قابل توجه‌ای همراه است، با در نظر گرفتن سابقه مواجهه، احتمال عفونت با عوامل خاصی وجود دارد (مانند آنفلوانزا، سرخک، SARS، یا سندرم تنفسی هانتاویروس [HPS]).

عوامل اتیولوژیک

■ ویروس‌های تنفسی عامل بیماری در میزبان با کفایت ایمنی

عفونت‌های تنفسی ویروسی در کودکان معمول‌تر از بزرگسالان است؛ بنابراین طبیعی است که بسیاری از اکتشافات اولیه در زمینه علل ویروسی عفونت‌های تنفسی از طب اطفال به دست آمد. علل اصلی عفونت‌های تنفسی ویروسی حاوی در مطالعات اپیدمیولوژیک بزرگ در دهه ۱۹۶۰ و ۱۹۷۰- زمانی که کشت سلولی عوامل عفونی در دسترس قرار گرفت - مشخص شد. در این اواخر، اغلب بررسی‌های اپیدمیولوژیک در بزرگسالان، به ویژه در جمعیت‌های خاصی مانند سالمندان، ساکنین مراکز نگهداری و افراد مبتلا به ضعف ایمنی انجام شده است. آزمون‌های کشف سریع آنتی‌ژن برای ویروس سن سیشال تنفسی (RSV) و ویروس آنفلوانزا (بر پایه ایمونواسی برای کشف پروتئین‌های ویروس)، در دهه ۱۹۸۰ در دسترس قرار گرفت. با

1. Reverse transcriptase- polymerase chain reaction

■ ویروس‌های تنفسی عامل بیماری در میزبان با ضعف ایمنی

بیماران خاصی هستند که نه تنها به ویروس‌های تنفسی شایعی که اشاره شد حساسند بلکه به عواملی که در جریان فعال شدن مجدد ویروس‌های نهفته، سبب علائم می‌شوند و نیز به عفونت‌های جدید ناشی از عوامل فرصت طلب هم حساس هستند. ویروس‌های نهفته‌ای که دوباره فعال می‌شوند، مانند ویروس هرپس سیمپلکس (HSV)، سیتومگالوویروس (CMV) و آدنوویروس‌ها، به شکل بارزی سبب بیماری در مبتلایان به ضعف ایمنی می‌شوند. بیمارانی که بیشتر در معرض خطرند، عبارتند از: گیرندگان پیوند سلول بنیادی خون‌ساز یا ارگان توپر و افرادی که لکوپنی ناشی از شیمی‌درمانی یا بیماری AIDS پیشرفته دارند. در بیماران با ضعف ایمنی که مبتلا به پنومونی هستند، ویروسی که اغلب در جریان فرایندهای تشخیصی مجاری هوایی (مانند لاوز برونکو آلتولار) پیدا می‌شود، CMV است. این بیماران به ویروس‌های تنفسی شایعی مانند PIVs, RSV, hMPV و ویروس‌های آنفلوآنزا، رینوویروس‌ها و آدنوویروس‌ها هم بسیار آسیب‌پذیرند و به بیماری شدیدتر و با دفعات بیشتر مبتلا می‌شوند. ویروس‌های تنفسی رایج و حاد می‌توانند عفونت‌های مزمن و گاه کشنده‌ای را در این افراد سبب شوند. انتقال بیمارستانی ویروس‌های تنفسی، در بخش پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز اتفاق می‌افتد. فراوانی انتقال می‌تواند بالا باشد و تمام بخش را مبتلا کند.

■ علل ویروسی خاص در بیماری‌های تنفسی

ارتومیکسوویریده: ویروس‌های آنفلوآنزا (به فصل ۲۰۰ هم مراجعه کنید) عفونت با ویروس آنفلوآنزا و سندرم آنفلوآنزا معمولاً با تب، درد عضلانی، خستگی، گلودرد، سردرد و سرفه همراه است. آنفلوآنزا به ویژه در بیماران سالمند، ساکنین آسایشگاه سالمندان، افراد مبتلا به ضعف ایمنی و حتی کودکان خیلی کم سن، سبب پنومونی شدید و حتی کشنده می‌شود. پنومونی آنفلوآنزابه دنبال اضافه شدن عفونت باکتریایی یا استافیلوکوک و استرپتوکوک، با عوارض شدیدی همراه است. این امر در بعضی از بررسی‌های بالینی تا ۱۰٪ از بیماران را هم مبتلا می‌کند.

ویروس آنفلوآنزا، یک RNA ویروس تک رشته‌ای، قطعه قطعه (سگمنتال) و منفی از خانواده ارتومیکسو ویریده است. سه تیپ (سروتیپ) از ویروس آنفلوآنزا وجود دارد، A، B و C. آنفلوآنزا

ویروس‌های A و C، گونه‌های متعددی را آلوده می‌کنند، در حالی که نوع B تقریباً فقط انسان را مبتلا می‌کند. گرچه ویروس‌های تیپ B سبب ابتلا و بیماری چشمگیری می‌شوند، به نظر می‌رسد ویروس‌های تیپ A، بیشترین زهراگینی را برای انسان داشته باشند و عموماً با تظاهرات شدیدی همراهند، براساس پاسخ آنتی‌بادی، ویروس‌های آنفلوآنزای تیپ A می‌توانند به ۱۸ زیر گروه متفاوت H^۱ و ۱۱ زیرگروه مجزای N^۲ تقسیم شوند. زیرگروه‌هایی که سبب همه‌گیری‌های بزرگ (پاندمی) در انسان شده‌اند، عبارتند از: H1N1، عامل پاندمی ۱۹۱۸؛ H2N2، عامل پاندمی ۱۹۵۷؛ H3N2، عامل پاندمی ۱۹۶۸ و H1N1pdm2009، عامل پاندمی ۲۰۰۹. در حال حاضر، عامل همه‌گیری‌های فصلی سالانه، زیرگروه‌های H1N1 و H3N2 از ویروس آنفلوآنزای تیپ A و نیز آنفلوآنزای تیپ B هستند.

همیشه امکان وقوع پاندمی‌های بزرگ توسط ویروس‌های آنفلوآنزای جدید وجود دارد. ویروس‌های آنفلوآنزا با بیماری‌زایی بسیار زیاد در میان پرندگان آبی می‌چرخند. گهگاه، ویروس‌های پرندگان، انسان را پس از تماس نزدیک با پرندگان وحشی یا ماکیان (آلوده به ویروس) مستقیماً مبتلا می‌کنند. هم خانگی خوک‌ها (هم گیرنده‌های ویروس آنفلوآنزای انسانی و هم گیرنده‌های ویروس آنفلوآنزای پرندگان را دارند) با ماکیان، ممکن است خطر بازترتیبی^۲ ویروس‌های انسانی و حیوانی یا ویروس‌های پرندگان را افزایش دهد؛ بازترتیبی می‌تواند سبب ایجاد ویروس‌های زئونوتیک^۳ شود که برای تکثیر در انسان مناسب‌ترند. تاکنون چند همه‌گیری آنفلوآنزای پرندگان در جمعیت محدودی از انسان‌ها رخ داده است، و در صورتی که یک سویه، پتانسیل لازم برای گسترش پیدا کردن مؤثر از انسان به انسان رابه دست بیاورد، خطر پاندمی جهانی با ویروس آنفلوآنزای پرندگان وجود دارد. در سال ۱۹۹۷ در جریان یک اپی‌زئوتی^۴ (همه‌گیری) در جمعیت ماکیان هونگ کونگ عفونت! ویروس آنفلوآنزای H5N1 در انسان‌ها، به واسطه انتقال مستقیم از جوجه به انسان اتفاق افتاد. بیماری بسیاری از انواع وحشی و اهلی پرندگان را مبتلا کرد و میزان بالایی از بیماری سیستمیک و مرگ را در انسان‌های آلوده سبب شد. این ویروس (که در

1- hemagglutinin (H) surface protein

2- neuraminase (N) surface protein

3- reassortment

۴- زئونوز: بیماری‌های جانوران که تحت شرایط طبیعی قابل انتقال به انسان‌ها می‌باشند.

۵- تعداد زیادی حیوان در محل بروز مبتلا شده و فراگیری در منطقه وسیع است.

جدول ۱۹۹-۱: خانواده پنوموویریده، پاتوزن‌های انسانی با اسامی فعلی گونه‌ها، کمیته بین‌المللی نامگذاری ویروس‌ها: ۲۰۱۹

جنس	اسامی فعلی گونه‌ها	اسامی قبلی گونه‌ها
متاپنوموویروس	متاپنوموویروس انسانی (hMPV)	همان
ارتوپنوموویروس	ارتوپنوموویروس انسانی	ویروس سن‌سشیال
		تنفسی انسانی (hRSV)

عفونت‌های تنفسی ویروسی شایع

مربوط باشند؛ این ارتباط تاحدی آسیب‌پذیری انسان‌ها را به عفونت مجدد که بسیار شایع بوده و می‌تواند توسط ویروس‌های همان زیرگروه یا حتی همان سویه ایجاد شود را توضیح می‌دهد. عفونت مجدد در بزرگسالانی که از جهات دیگر سالمند معمولاً با بیماری خفیفی همراه است که محدود به مجاری تنفسی فوقانی است. فرم شدیدتر بیماری که مجاری تنفسی تحتانی را درگیر می‌کند، در سالمندان، به ویژه سالمندان ضعیف ساکن آسایشگاه، شایع است. بیماران مبتلا به ضعف ایمنی (بویژه دریافت‌کنندگان پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز) هم، در هر سنی در معرض خطر بیماری شدید یا طولانی هستند. در عفونت اولیه کودکان یعنی برونشیت، ویز (خس خس) شایع است. بین ابتلا به عفونت RSV در اوایل زندگی و وقوع آسم در آینده، یک همراهی قوی وجود دارد، اگرچه معلوم نیست که ابتلا به RSV شدید در کودکی سبب آسم می‌شود یا این عفونت، اولین تظاهر بیماری راه هوایی تحریک‌پذیر است. RSV سبب تشدید آسم شده و با تشدید حاد COPD و نیز برونشیت مزمن (AECB)^۱ هم همراه است.

پارامیکسوویریده • ویروس‌های پارانفلوانزای انسانی PIV-۱‌های انسانی، دسته‌ای از ۴ سروتیپ مجزا (نامگذاری شده از ۱ تا ۴) هستند. آنها RNA ویروس‌های تک رشته‌ای منفی، متعلق به خانواده پارامیکسوویریده می‌باشند. hPIV3 معمولاً سبب بیماری شدید می‌شود. عفونت مکرر با این

دستگاه گوارش پرندگان وحشی حمل می‌شد) در سرتاسر آسیا و فراتر از آن گسترش یافته است و به تکامل یافتن از نظر آنتی‌ژنی ادامه می‌دهد. انواع H7N7 و H7N9 از ویروس‌های پرندگان هم سبب همه‌گیری‌های زئونوتیک شده‌اند. در مارس ۲۰۱۳، ویروس H7N9 یک همه‌گیری قابل توجه با مرگ و میر بالا را در چین آغاز کرد، با همه‌گیری‌های فصلی که بعد از آن تقریباً هر ساله اتفاق افتاده است، احتمال وقوع یک پاندمی وجود دارد. ویروس H1N2 در میان خوک‌ها اندمیک است و انسان را در صورت تماس نزدیک آلوده می‌کند. یک واریانس از ویروس H3N2 وجود دارد که با ویروس‌های انسانی فصلی از نظر آنتی‌ژنی متفاوت است. این ویروس در میان خوک‌ها اندمیک است و گهگاه، بچه‌هایی را که در تماس نزدیک با خوک‌ها هستند را در ایالات متحده مبتلا می‌کند. موارد انسانی نادری از ویروس‌های H6, H9 و H10 گزارش شده است. ویروس‌های آنفلوانزای تیپ B در جریان اپیدمی‌های فصلی در بین انسان‌ها انتشار می‌یابند. ویروس‌های تیپ B کمتر از ویروس‌های تیپ A جهش می‌کنند، و تنها یک زیرگونه (ساب تیپ) از ویروس آنفلوانزای B وجود دارد. علت تکامل کندتر ویروس‌های تیپ B احتمالاً به این خاطر است که آنها تقریباً منحصر به انسان هستند. با این حال، مقداری تنوع آنتی‌ژنی در این سویه‌ها وجود دارد و دو دودمان (lineage) اصلی سویه‌های B/shanghai-like و B/Fujian-like مشخص شده است.

پارامیکسوویریده • ویروس سن سیشیال تنفسی RSV یک RNA ویروس تک رشته‌ای منفی و غیرقطعه‌ای از جنس پنوموویروس و متعلق به خانواده پارامیکسوویریده است. عفونت با RSV فراگیر است و اغلب انسان‌ها را در چند سال اول زندگی مبتلا می‌کند و سبب عفونت مجدد در سرتاسر زندگی می‌شود. RSV جزء مسری‌ترین ویروس‌های انسانی است. اپیدمی‌های ناشی از آن در نواحی معتدل معمولاً هر ساله بین ماه‌های اکتبر یا نوامبر و مارس اتفاق می‌افتد. RSV از شایع‌ترین علل ویروسی بیماری شدید دستگاه تنفسی تحتانی در سالمندان و کودکان است، به علاوه جزء مهم‌ترین علل بستری بیماران سالمند و کودک در سرتاسر جهان است. تنها یک سروتیپ از RSV وجود دارد، اما تنوع آنتی‌ژنی در سویه‌های رایج اتفاق می‌افتد. در مطالعات، به نظر می‌رسد دو زیرگروه آنتی‌ژنی A و B، تقریباً ۲۵٪ از نظر آنتی‌ژنی به هم

1- acute exacerbation of chronic Bronchitis

جدول ۱۹۹-۲. خانواده پارامیکسوویریده،
پاتوژن‌های انسانی با اسامی فعلی گونه‌ها، کمیته
بین‌المللی نامگذاری ویروس‌ها: ۲۰۱۹

جنس	اسامی فعلی گونه‌ها	اسامی قبلی گونه‌ها
رسیرو - ویروس	رسیروویروس انسانی ۱	ویروس پارآنفلوانزای انسانی نوع ۱ (hPIV1)
رسیرو - ویروس	رسیروویروس انسانی ۳	ویروس پارآنفلوانزای انسانی نوع ۳ (hPIV3)
ارتورو - بولا ویروس	ارتوروبولا ویروس اوربون	ویروس اوربون
ارتورو - بولا ویروس	ارتوروبولا ویروس انسانی ۲	پارآنفلوانزای انسانی نوع ۲ (hPIV2)
ارتورو - بولا ویروس	ارتوروبولا ویروس انسانی ۴	پارآنفلوانزای انسانی نوع ۴a (hPIV4a)
ارتورو - بولا ویروس	ارتوروبولا ویروس ۴	پارآنفلوانزای انسانی نوع ۲b (hPIV4b)
ارتورو - بولا ویروس	ارتوروبولا ویروس پستانداران ۵	پارآنفلوانزای نوع ۵ (PIV5)

ویروس در سراسر زندگی شایع است، گرچه این عفونت‌های ثانویه اغلب خفیف یا بدون علامتند. عفونت‌های اولیه در بچه‌ها به صورت لارنگو تراکئیت (کروپ) ظاهر می‌شود، در حالی که عفونت‌های بعدی نوعاً محدود به مجرای تنفسی فوقانی است. hPIVها را می‌توان با آزمون‌های حساس RT-PCR شناسایی کرد یا، به روش اصولی‌تر، در آزمایشگاه‌های مرجع از کشت سلولی با میکروسکوپ ایمنوفلورسانس یا hemadsorption استفاده کرد.

ویروس سرخک (به فصل ۲۰۵ هم مراجعه کنید) ویروس سرخک هم یک پارامیکسو ویروس است اما از جنس موریلی

ویروس. این ویروس عامل بیماری سیستمیک معروف سرخک (rubeola) است، اما به صورت علائم تنفسی هم تظاهر پیدا می‌کند. ویروس سرخک احتمالاً مسری‌ترین عفونت ویروسی تنفسی در انسان است؛ این ویروس نه تنها به نحو مؤثری از طریق تماس مستقیم با اشخاص یا اشیاء آلوده (مانند سایر ویروس‌های تنفسی) منتقل می‌شود، بلکه به وسیلهٔ آئروسول‌های کوچک هم قابل انتقال است. عفونت با ویروس سرخک با ایمن‌سازی قابل پیشگیری است، اما ویروس آنقدر عفونت‌زا است که هر زمان میزان ایمن‌سازی در جمعیتی به کمتر از ۹۵-۹۰٪ برسد - حتی در ایالات متحده - وقوع بیماری، امری اجتناب‌ناپذیر است. زمانی که عفونت اولیه در یک بزرگسال واکسینه نشده یا مبتلا به ضعف ایمنی (در هر سنی) رخ دهد، بیماری سیستمیک و گاهی پنومونی شدیدی رخ می‌دهد. بنابراین هشیاری در زمینهٔ حفظ میزان ایمن‌سازی در سطح بالا، حیاتی است. عفونت اولیه نوعاً بیماری خفیفی را در بچه‌ها سبب می‌شود؛ اما میزان مرگ و میر در کشورهای کم درآمد، به ویژه در میان افرادی که عوامل خطر زمینه‌ای مانند سوءتغذیه دارند، بالاست.

علائم سرخک شامل: تب بالا که ≤ 3 روز طول می‌کشد و یکسری علائم کلاسیک مجاری تنفسی فوقانی و تحتانی که گاهی "3Cs" نامیده می‌شود و شامل سرفه (cough)، زکام (Coryza) و کونژنکتیویت (conjunctivitis) است. برخلاف اغلب ویروس‌های تنفسی، ویروس سرخک در جریان خون گردش می‌کند و بنابراین سبب عفونت منتشر همراه با علائم سیستمیک می‌شود. معمولاً در طی روزهای شروع تب، بثورات ماکولو پاپولر منتشر و خاصی ظاهر می‌شوند. نقاط کوپلیک (شکل ۲۸-۱) - ضایعات مخاطی ویژه‌ای در دهان هستند که برای مدت کوتاهی ظاهر می‌شوند و در زمینهٔ تب و بثورات خاص، برای سرخک تشخیصی هستند.

پیکورناویریده انواع گوناگونی از پیکورناویروس‌ها، عامل بیماری تنفسی هستند، مانند انتروویروس‌های غیرپولیو، رینوویروس‌ها و پارکوویروس‌ها (فصل ۲۰۴). نامگذاری این ویروس‌ها گیج‌کننده است: نام گونه‌های انتروویروس، رینوویروس‌ها و پارکوویروس‌ها با هدف حذف ارجاع به اسامی انسانی گونه‌ها (مانند عباراتی که قبلاً به کار می‌رفت مثل انسان، میمون، ...) تغییر کرده است (با تأیید کمیتهٔ بین‌المللی طبقه‌بندی ویروس). این تغییرات در جدول ۱۹۹-۳ خلاصه شده است.

جدول ۱۹۹-۳. نام گونه‌های انتروویروس، رینوویروس و پارکوویروس کمیته بین‌المللی طبقه‌بندی ویروس‌ها، ۲۰۱۹ شد.

جنس	نام جدید گونه‌ها	نام قبلی گونه‌ها
انتروویروس (در حال حاضر ۱۵ گونه)	انتروویروس A: متشکل از ۲۵ سروتیپ، شامل کوکساکسی ویروس‌ها و بعضی از انتروویروس‌های غیرپولیو که سبب بیماری تنفسی می‌شوند.	انتروویروس A انسانی
	انتروویروس B: متشکل از ۶۳ سروتیپ، شامل بعضی از کوکساکسی ویروس‌ها، اکوویروس‌ها و انتروویروس‌های غیرپولیو	انتروویروس B انسانی
	انتروویروس C: متشکل از ۲۳ سروتیپ، شامل پولیوویروس‌ها	انتروویروس C انسانی
	انتروویروس D: متشکل از ۵ سروتیپ، شامل انتروویروس D68	انتروویروس D انسانی
	رینوویروس A-C	رینوویروس‌های انسانی A-C
پارکوویروس (در حال حاضر ۶ گونه)	پارکوویروس A: مرکب از ۱۹ تیپ (۱-۱۹). پارکوویروس‌های انسانی (HPeVs) ۱ و ۲، پاتوژن‌های انسانی شایعی هستند.	HPeV-1 و HPeV-2 در گذشته در جنس انتروویروس و به عنوان اکوویروس ۲۲ و ۲۳ به ترتیب، دسته‌بندی می‌شد.

رینوویروس B، ۳۲ تیپ و رینوویروس C، شامل ۵۷ تیپ است. ذرات ویروس به جهت ساختاری، بیست وجهی و بدون پوشش هستند. رینوویروس‌ها مسوول حداقل نیمی از موارد سرماخوردگی هستند. سرماخوردگی ناشی از رینوویروس‌ها در کودکان به دلیل اوتیت مدیا و در بزرگسالان به دلیل سینوزیت عارضه‌دار می‌شود. در واقع، اغلب بزرگسالان در طی سرماخوردگی شواهد تصویربرداری دال بر سینوزیت را دارند که بدون درمان بهبود می‌یابد. بنابراین شاید بهتر باشد بیماری اولیه، رینو سینوزیت نامیده شود. عفونت رینوویروس در بچه‌ها، با تشدید بیماری راه هوایی تحریک‌پذیر و در بزرگسالان با تشدید آسم همراه است. معلوم نیست که آیا رینوویروس محدود به مجاری هوایی فوقانی است و تنها به صورت غیرمستقیم سبب پاسخ‌های التهابی در مجاری هوایی تحتانی می‌شود یا اینکه به مجاری هوایی تحتانی گسترش می‌یابد. در گذشته، گمان می‌شد که رینوویروس‌ها بیشتر وقت‌ها تکثیر پیدا نمی‌کنند یا سبب بیماری در مجاری هوایی تحتانی نمی‌شوند. با این حال، مطالعات اخیر، پی به ارتباطات اپیدمیولوژیک قوی‌ای بین رینوویروس‌ها با ویز و تشدید آسم (شامل حملاتی که آنقدر

جنس انتروویروس مرکب از ۱۵ گونه است، شامل انتروویروس‌های A تا L و رینوویروس‌های A تا C. جنس پارکوویروس شامل ۶ گونه است، یکی پارکوویروس A است - شامل ۱۹ تیپ: یعنی پارکوویروس انسانی (HPeV) ۱ تا ۱۹. این ویروس‌ها الگوهای فصلی را نشان می‌دهند که با اکثر ویروس‌های تنفسی حاد دیگر متفاوت است. عفونت‌های رینوویروسی در تمام طول سال رخ می‌دهند و عفونت‌های انتروویروسی در مناطق معتدل عموماً در تابستان اتفاق می‌افتند.

رینوویروس‌ها رینوویروس، ژنوم RNA تک رشته‌ای مثبت (+) دارند. رینوویروس‌های A تا C نشان‌دهنده گونه‌ها در جنس انتروویروس و از خانواده پیکورناویریده هستند. رینوویروس‌ها، شایع‌ترین ویروس‌های عامل عفونت در انسان و نیز معمول‌ترین علت سرماخوردگی هستند. رینوویروس‌ها فوق‌العاده متنوعند؛ آنها بر اساس سروتیپ به بیش از ۱۰۰ سروتیپ طبقه‌بندی می‌شوند یا با توجه به ژنوتیپ به تعداد زیادی ژنوتیپ دسته‌بندی می‌شوند که سبب علائم سرماخوردگی می‌شوند. در زمان این نگارش، در سال ۲۰۲۱، گونه رینوویروس A مرکب از ۸۰ تیپ،

شدیدند که نیاز به بستری دارند) شد. رینوویروس C با سندرم‌های بیماری شدیدتر مثل پنومونی یا بدتر شدن COPD مرتبط بوده است. رینوویروس‌ها احتمالاً قادرند تا حدی راه‌های هوایی تحتانی را مبتلا کنند و پاسخ‌های التهابی موضعی ایجاد کنند. احتمال دیگر این است که عفونت موضعی قابل توجه در مجاری هوایی فوقانی، ممکن است گسترش واسطه‌هایی را تحریک کند که سبب بیماری در مجاری هوایی تحتانی شوند. بررسی ارتباط رینوویروس‌ها با بیماری مجاری هوایی تحتانی دشوار است زیرا تشخیص به واسطه انجام کشت سلولی، حساس نیست. تفسیر آزمون‌های تشخیصی RT-PCR، به دلیل اینکه اغلب برای دوره‌های طولانی مثبت می‌ماند و حتی ممکن است در افراد بدون علامت هم مثبت باشد، دشوار است. بررسی‌های سرولوژیک جامع، به دلیل وجود تعداد زیاد سروتیپ، مشکل است. با این وجود، اغلب کارشناسان بر این باورند که رینوویروس‌ها، علت شایعی برای بیماری وخیم در مجاری هوایی تحتانی هستند.

انتروویروس‌ها انتروویروس‌های غیرپولیو، شایع‌اند و در سرتاسر جهان گسترش دارند. گرچه عفونت‌ها اغلب بدون علامت هستند، اما این ویروس‌ها سبب همه‌گیری‌های بیماری تنفسی بالینی (گاه با پیامدهای کشنده) هم می‌شوند. گونه انتروویروس A، مرکب از ۲۵ سروتیپ، شامل کوکساکسی ویروس‌ها و بعضی از انتروویروس‌های غیرپولیو است که بیماری تنفسی ایجاد می‌کنند. کوکساکسی ویروس‌ها، ضایعات دهانی می‌دهند و در کودکان اغلب با بیماری دست-پا و دهان همراهند. فارتزیت مربوط به عفونت با کوکساکسی ویروس، به طور مشخصی با هرپانژین تظاهر می‌یابد، یک سندرم بالینی از زخم‌ها یا وزیکول‌های کوچک روی سقف دهان که اغلب حفره لوزه‌ای را هم درگیر می‌کنند و با تب، اشکال در بلع و گلودرد همراه است. همه‌گیری‌ها عموماً در تابستان و در بچه‌های کوچک رخ می‌دهد. انتروویروس A71 هم همه‌گیری‌های بزرگ بیماری دست، پا و دهان به ویژه در آسیا را سبب می‌شود که گاهی منجر به عوارض عصبی و حتی مرگ می‌شود. گونه انتروویروس B، مرکب از بیش از ۹۰ سروتیپ و شامل اکوویروس است (اگو یک مخفف و شامل enteric cytopathic human orphan است. ممکن است یک عقیده قدیمی باشد چون اغلب اکوویروس‌ها با بیماری‌های انسان و عموماً کودکان همراهند). اکوویروس از بسیاری از کودکان مبتلا به عفونت مجاری هوایی فوقانی، در

طی ماه‌های تابستان، قابل جدا شدن است. اکوویروس ۱۱ عامل لارنگوتراکئیت یا کروب است. مطالعات اپیدمیولوژیک هم اکوویروس‌ها را با پلورودینی اپیدمیک (یک بیماری حاد که با درد تیز قفسه سینه و تب مشخص می‌شود) ارتباط داده‌اند. گونه انتروویروس C، مرکب از ۲۳ سروتیپ و شامل پولیوویروس‌ها است. گونه انتروویروس D، مرکب از ۵ سروتیپ و شامل انتروویروس D68 است که با ویز و سندرم‌های شبه پولیو در کودکان همراه است.

پارکوویروس‌ها جنس پارکوویروس از شش گونه تشکیل شده است، یکی پارکوویروس A است که می‌تواند انسان‌ها را مبتلا کند. شایع‌ترین عضو جنس پارکوویروس، HPeV-1، یک پاتوژن انسانی متداول است. این جنس شامل خویشاوند نزدیک یعنی HPeV-2 هم می‌شود. پارکوویروس‌های انسانی معمولاً عامل بیماری تنفسی یا گوارشی خفیفی هستند. اغلب عفونت‌ها در بچه‌های کوچک رخ می‌دهد. شیوع سرمی HPeV-1 و HPeV-2 در میان بزرگسالان زیاد است.

آدنوویریده ویروس‌های خانواده آدنوویریده هم انسان و هم حیوانات را آلوده می‌کنند. همانطور که نام‌گذاری‌شان نشان می‌دهد، آدنوویروس‌ها در ابتدا از بافت لنفوئید انسانی (در آدنوئیدهای جراحی شده) جدا شدند. در واقع بعضی سروتیپ‌ها عفونت‌های پایدار بدون علامتی را در لوزه و بافت آدنوئید ایجاد می‌کنند، ریزش ویروس می‌تواند ماه‌ها یا سال‌ها رخ دهد. این DNA ویروس‌های دو رشته‌ای، کمتر از ۱۰۰ نانومتر قطر دارند و بیست وجهی بدون پوشش هستند. ژنوم DNA دو رشته‌ای بزرگ، خطی و غیرقطعه‌ای است. هفت گونه اصلی آدنوویروس انسانی (از A تا G نامگذاری می‌شوند) در ۵۷ سروتیپ که از نظر ایمنی‌شناسی مجزا هستند، قرار می‌گیرند. عفونت مجاری تنفسی در انسان عمدتاً توسط گونه‌های B و C ایجاد می‌شود. عفونت‌های آدنوویروسی در سرتاسر سال می‌توانند رخ دهند. بسیاری از سروتیپ‌ها، همه‌گیری‌های تک‌گیری را سبب می‌شوند، در حالی که به نظر می‌رسد بقیه اندمیک در جاهای خاصی باشند. بیماری‌های تنفسی ناشی از آنها، بیماری‌های خفیفی مانند سرماخوردگی و بیماری مجاری تنفسی تحتانی مثل کروب، برونشیت و پنومونی هستند. عفونت ناشی از گونه‌های B و D با کونژنکتیویت همراهند. مجموعه خاصی از علائم که به عنوان تب فارنگوکونژنکتیوال شناخته می‌شود، عموماً با عفونت

و سبب بیماری در مجاری تنفسی فوقانی و تحتانی می‌شود. HCoV-HKU1، اولین بار در ژانویه ۲۰۰۵، در یک بیمار مبتلا به پنومونی شناسایی و تشریح شد. چندین بیماری تنفسی با این ویروس مرتبط هستند، اما شناسایی اتفاقی‌اش نشان می‌دهد که این کروناویروس گروه ۲، تا به امروز شیوع پایینی از بیماری را سبب شده است. کروناویروس سندرم تنفسی خاورمیانه (MERS-CoV)، اولین بار در سال ۲۰۱۲ جدا شد. این ویروس سبب بیماری شدیدی در انسان می‌شود که با مرگ و میر حدود ۳۵٪ و بیش از ۲۵۰۰ مورد گزارش شده تا به امروز همراه است. MERS-CoV یک ویروس زئونوتیک است (بین حیوانات و انسان منتقل می‌شود). ویروس در آسیای میانه از خفاش‌ها جدا شده است. بررسی‌ها نشان داده است که انسان از طریق تماس مستقیم یا غیرمستقیم با میزبان حد واسطه - شترهای یک کوهانه آلوده، به این ویروس مبتلا می‌شود.

COVID-19 SARS-CoV-2 در یک طغیان در ووهان

چین ظهور نمود و در سراسر جهان پخش گردید و باعث ایجاد یک پاندمی شدید شد. SARS-CoV-2 علت بیماری تنفسی به نام COVID-19 است. ویروس عضوی از رده B جنس بتاکرونا ویروس می‌باشد که نه تنها حاوی ویروس‌های بسیار پاتوژن SARS-CoV-1 (که منجر به پاندمی کوچک‌تری در ۲۰۰۲-۲۰۰۳ شد) و MERS-CoV (رده C ویروس که باعث اپیدمی‌های کوچک در ۲۰۱۲، ۲۰۱۵ و ۲۰۱۸ شد) می‌باشد بلکه همچنین حاوی رده A ویروس‌های سرماخوردگی CoV-OC43 و CoV-HKU1 و MERS-CoV نیز می‌باشد. اینها ویروس‌های RNA پوشش‌دار مثبت می‌باشند که توسط یک ژنوم ویروسی RNA کدگذاری می‌شوند که یک سگمان RNA کاملاً بزرگ تک خطی از حدود ۳۰۰۰۰ نوکلئوتید می‌باشد که چهار پروتئین ساختاری به نام پروتئین‌های S (تیر)، E (پوشش)، M (غشاء) و N (نوکلئوکسپید) و یک پلی پروتئین بزرگ را که به ۱۶ پروتئین غیرساختاری در سلول‌های آلوده تقسیم می‌شود، کدگذاری می‌کند. پروتئین S سه‌گانه توسط پروتئاز سرین ۲ ترا غشایی (TMPRSS2) تحریک می‌شود تا ورود SARS-CoV-2 را تسهیل کند. پروتئین SARS-CoV-2 یک دستگاه فیوژن نوع ۱ است که همچنین باعث میانجی‌گری اتصال از طریق استفاده از یک دامنه اتصالی گیرنده (RBD) که به گیرنده پروتئین آنزیم تبدیل‌کننده آنزیم‌تانسین انسانی ۲ (hACE2) متصل می‌شود، می‌گردد.

حاد آدنووایروسی ارتباط دارد. برعکس، گاستروانتریت مکرراً ناشی از سروتیپ‌های ۴۰ و ۴۱ از گونه F ویروس است. بیماران مبتلا به ضعف ایمنی در طی عفونت با آدنووایروس‌های تنفسی، بسیار نسبت به بیماری شدید حساسند. سندرم بیماری تنفسی حاد (ARD)، که به ویژه در زندگی در شرایط شلوغ یا سخت شایع است، اولین بار در جریان جنگ جهانی دوم و در میان سربازان شناسایی شد و از زمانی که ایمن‌سازی به دلیل وقوع خطاهایی در واکسن، موقتاً مورد تردید قرار گرفت تاکنون به عنوان یک مشکل باقی مانده است. ARD بیشتر به دلیل آدنووایروس‌های تیپ ۴ و ۷ رخ می‌دهد. واکسن آدنووایروس حاوی آدنووایروس زنده انواع ۴ و ۷ به صورت خوراکی به شکل دو قرص دریافت می‌شود که از اغلب بیماری‌های ایجاد شده توسط این دو نوع ویروس پیشگیری می‌کند و فقط برای پرسنل ۵۰-۱۷ سال ارتش ایالات متحده در دسترس است. توسط دپارتمان دفاع برای مستخدم‌های نظامی که وارد آموزش پایه می‌شوند یا سایر پرسنل نظامی در خطر بالای عفونت آدنووایروس توصیه شده است.

کروناوایریده اعضای جنس کروناویروس هم در عفونت‌های تنفسی، از جمله موارد شدید شرکت دارند. تعداد زیادی از کروناویروس‌ها حیوانات را آلوده می‌کنند. در قرن بیستم، تنها دو گونه نمونه از کروناویروس‌های انسانی به عنوان علت بیماری شناخته شدند: HCoV-229E (HCoV-229E), OC43 (HCoV-OC43). یک طغیان عفونت با کروناویروس مرتبط با (SARS-CoV) برای اولین بار نشان داد که کروناویروس‌های حیوانی این پتانسیل را دارند که از گونه‌های دیگر به گونه انسان منتقل شوند و اثرات ویرانگری داشته باشند. یک اپیدمی بزرگ SARS-CoV تا به امروز (۲۰۰۲ تا ۲۰۰۳) بیش از ۸۰۰۰ نفر را با مرگ و میری حدود ۱۰٪ مبتلا کرد. SARS-CoV از راه تنفسی وارد شده و سبب یک بیماری سیستمیک می‌شود. گرچه سرفه و تنگی نفس در اکثر بیماران مبتلا به SARS وجود دارد، اما SARS برعکس اغلب سایر پنومونی‌های ویروسی فاقد علائم مجاری تنفسی فوقانی است. نوعاً، بیماران با یک بیماری غیراختصاصی که شامل تب، درد عضلانی، کسالت و لرز (یا لرز تکان‌دهنده) است مراجعه می‌کنند؛ اسهال آبکی هم ممکن است رخ دهد. محققان شناسایی چهارمین کروناویروس انسانی یعنی HCoV-NL63 را گزارش کردند. شواهدی در حال شکل گرفتن است که این کروناویروس جدید گروه ۱، پاتوژن تنفسی شایعی در انسان است

اپیدمیولوژی COVID-19 ویروس ممکن است از یک مخزن خفاش سرازیر شده باشد و اولین بار در انسان‌ها در اواخر ۲۰۱۹ در ووهان چین کشف شد؛ سریعاً از انسان به انسان در تمام استان‌های چین و سپس سراسر جهان منتقل گردید. سازمان بهداشت جهانی (WHO) SARS-CoV-2 را به عنوان اورژانس بهداشت عمومی از جنبه نگرانی بین‌المللی در ۳۰ ژانویه ۲۰۲۰ تعیین نمود و طغیان پاندمی را در ۱۱ مارس ۲۰۲۰ اعلام کرد. تا اوت ۲۰۲۱ ویروس منجر به بیش از ۲۰۰ میلیون مورد قطعی و بیش از ۴/۳ میلیون مرگ در سرتاسر جهان گردید. شمارش تولیدمثلی پایه (R_0) (تعداد مورد انتظار موارد تولید شده به طور مستقیم توسط یک مورد در جمعیتی که تمام افراد آن به عفونت مستعد هستند) در مورد SARS-CoV-2 بین ۵ و ۶ تخمین زده شده است که اساساً بیش از میزان آن در مورد آنفلوآنزای فصلی می‌باشد (معمولاً ۱-۲). مکان‌های پرجمعیت مثل زندان‌ها، کشتی‌های کروز، خانه‌های سالمندان، هواپیماها و گروه‌هایی‌های بزرگ داخل ساختمان راندمان انتقال حتی بالاتر را تسهیل می‌کنند. انتقال در مکان‌های بیرون از خانه (فضای باز) به نظر می‌رسد که شیوع خیلی کمتری داشته باشد. پرسنل بهداشتی و کارکنان دندانپزشکی پتانسیل بالایی از نظر قرار گرفتن در معرض بیماری دارند. افراد خاصی ممکن است در رویدادهای انتقال فوق‌العاده بالا نقش داشته باشند («ابر پخش‌کنندگان» نامیده می‌شوند). انتقال در مدارس رخ می‌دهد، اگرچه مدارس به عنوان محرک اصلی انتقال جمعیتی در نظر گرفته نمی‌شوند این باور وجود دارد که انتشار SARS-CoV-2 عمدتاً از طریق قطرات تنفسی منتقل شده بین افراد نزدیک هم زمانی که قطرات تماس مستقیم با غشاهای مخاطی پیدا می‌کنند رخ دهد. انتقال از طریق هوا توسط ذره کوچک از فردی به فرد دیگر ممکن است رخ دهد ولی انتقال هوایی در فواصل طولانی نامحتمل است. انتقال از طریق وسایل توسط تماس با سطوح آلوده یک راه محتمل ولی نه غالب از نظر انتقال در نظر گرفته شده است؛ بنابراین شستن دست در محیط‌های مواجهه منطقی به نظر می‌رسد. تلاش‌های ضد عفونی سطحی مکرر در مکان‌های عمومی به کار گرفته شده است ولی اثر این تمیز کردن بر کاهش انتقال نامعلوم است.

در جولای ۲۰۲۰ یک واریانت عفونی‌تر ویروس با واریانت G614 آمینواسید پروتئین S که جایگزین سویه اصلی D614 شد، فرم غالب در پاندمی گردید. هزاران واریانت ویروسی با توالی‌هایی که در یک ساختار کلادی در حال تکامل سازماندهی

شده‌اند گزارش داده شده‌اند از جمله سویه‌های بانام «واریانت‌های نگران‌کننده» با شواهد اثر پلی‌مورفیسم‌های پروتئین S بر روی حساسیت تست‌های تشخیصی، کارایی داروی ضد ویروسی یا درمان‌های آنتی‌بادی یا کارایی پیشگیری کننده واکسن‌ها. چنین واریانت‌هایی مستقلاً در مناطق جغرافیایی متنوع برخاسته‌اند و سپس به طور گسترده منتشر شده‌اند. برخی واریانت‌ها ممکن است ظرفیت بالاتری از نظر انتقال از فردی به فرد دیگر یا از نظر ایجاد بیماری شدید یا مرگ در افراد آلوده به نمایش بگذارند. احتمال مرگ برای فردی که آلوده است (میزان کشندگی عفونت) اساساً با توجه به محل، بسته به عوامل موضعی از جمله سن و ساختار جمعیت، تعداد خانه‌های سالمندان و ترکیب موردی افراد مبتلا و فوت شده تفاوت می‌نماید. میزان عفونت که با مطالعات شیوع سرمی تعیین می‌گردد، به سختی قابل اطمینان است. اغلب مکان‌ها به نظر می‌رسد که دارای میزان کشندگی عفونت حدود ۰/۲٪ باشند.

سن بالا یک فاکتور خطر اصلی برای بیماری شدید ناشی از COVID-19 می‌باشد (توسط نیاز به بستری شدن در بیمارستان، واحد مراقبت ویژه و تهویه مکانیکی مشخص می‌شود). بیش از ۹۵٪ از موارد مرگ ناشی از COVID-19 در افراد بالای ۴۵ سال و بیش از ۸۰٪ موارد مرگ در افراد بالای ۶۵ سال رخ می‌دهد. نابرابری‌های بهداشتی و اجتماعی از قبل موجود برخی از گروه‌های مردم را در خطر بالایی از نظر بیماری و مرگ ناشی از COVID-19 قرار داده است از جمله افراد با ناتوانی و بسیاری از گروه‌های اقلیتی نژادی/ قومی. جنس مذکر با خطر بالاتر بیماری شدید مرتبط می‌باشد ($1/8$ و odds ratio). اغلب افرادی که فوت می‌کنند از قبل بیماری‌های همراه داشته‌اند. خطر بیماری شدید COVID-19 به صورت قابل توجهی با افزایش شاخص توده بدنی (BMI) افزایش می‌یابد. شرایط اضافه وزن (BMI) بیش از 25 kg/m^2 ولی کمتر از 30 kg/m^2 ، چاقی (BMI) مساوی یا بیش از 30 kg/m^2 ولی کمتر از 40 kg/m^2 ، و چاقی شدید (BMI) مساوی یا بیشتر از 40 kg/m^2 عوامل خطر برای افزایش تدریجی COVID-19 شدید هستند. استفاده از مواد مثل اختلال مصرف الکل، اوبیوئید، یا کوکائین، و سابقه سیگار کشیدن یا سیگاری فعلی، هر دو خطر را افزایش می‌دهند. زنان باردار بیشتر احتمال دارد که از بیماری شدیدتر رنج ببرند. اغلب سایر شرایط طبی خطر بیماری شدید را افزایش می‌دهند ولی شرایطی که

باید در سراسر جهان توسط پرسنل بهداشتی، بیماران و ملاقات‌کنندگان به کار رود. درپچه تنفسی (N95 یا حفاظت بالاتر) بدون درپچه بازدمی یک جایگزین است و باید توسط پرسنل بهداشتی به جای ماسک طبی حین اقداماتی که آئروسول تولید می‌کنند به کار رود. زمانی که بیماران نتوانند از ماسک استفاده کنند، عینک ایمنی یا محافظت صورت ممکن است باعث محافظت اضافی برای پرسنل بهداشتی شود. به طور کلی، در محیط عمومی طی پاندمی، ماسک‌های پارچه‌ای که به خوبی بر روی صورت قرار می‌گیرند اندیکاسیون دارند.

تظاهرات بالینی COVID-19 طیف بیماری به میزان گسترده‌ای متغیر است از جمله عفونت بدون علامت، بیماری خفیف، بیماری متوسط یا بیماری شدید نیازمند بستری شدن در بیمارستان، درمان با اکسیژن، مراقبت ویژه و تهویه مکانیکی. بخش عمده‌ای از بیماران (احتمالاً یک سوم افرادی که آلوده شده‌اند) بدون علامت هستند ولی این افراد می‌توانند ویروس را به سایرین منتقل کنند. اغلب افراد با عفونت علامتدار بیماری خفیف دارند (بدون پنومونی). بیماری شدید معمولاً نیازمند بستری در بیمارستان و شامل پنومونی و تظاهرات مرتبط (تنگی نفس، درگیری رادیوگرافیک بیش از نیمی از ریه، و/یا هیپوکسی با اشباع اکسیژن $\leq 94\%$)، شایع است. بیماری بحرانی با تظاهرات نارسایی تنفسی نیازمند تهویه مکانیکی، نارسایی چند ارگانی یا شوک رخ می‌دهد و نیازمند مراقبت ویژه است.

تشخیص COVID-19 تشخیص ویژه عفونت معمولاً با استفاده از تست تقویت اسید نوکلئیک از ترشحات مجرای تنفسی داده می‌شود. سواب‌های نازوفارنژیال اغلب به طور شایع به کار می‌روند، در حالی که تست بزاقی نیز خصوصاً در اقدامات غربالگری جمعیت‌های در مقیاس بزرگ اجرا شده است. سایر تست‌های آزمایشگاهی عمومی‌تر حین بیماری شدید یا بحرانی اختلالات گسترده مطابق با بیماری سیستمیک لنفوپنی و ترومبوسیتوپنی؛ افزایش مارکرهای التهابی مثل اینترلوکین ۶ (IL-6)، فاکتور نکروز تومور α فریتین، و پروتئین واکنشی C-افزایش آنزیم‌های کبدی و لاکتات دهیدروژناز؛ افزایش مارکرهای آسیب حاد کلیوی؛ افزایش D-دایمر و زمان پروترومبین؛ و افزایش تروپونین و کراتین فسفوکیناز را آشکار می‌سازند. تست‌های پژوهشی نشان می‌دهند که اجزای مفید پاسخ ایمنی اکتسابی شامل آنتی‌بادی‌ها و سلول‌های T نیز طی

مخصوصاً باعث افزایش خطر می‌شوند به این شرح هستند: (۱) بیماری‌های مزمن ریوی از جمله COPD، آسم متوسط تا شدید، فیبروز کیستیک، و بیماری ریوی بینابینی هیپرتانسیون پولمونری؛ (۲) سرطان یا درمان‌های آن از جمله بدخیمی‌های خونی، پیوند اعضای توپُر، و پیوند سلول بنیادی؛ (۳) نقص ایمنی از جمله نقص ایمنی اولیه ایجاد شده توسط نقایص ارثی ژنتیکی یا نقص ایمنی ثانویه یا اکتسابی به دلیل استفاده طولانی مدت از کورتیکواستروئیدها، سایر داروهای سرکوب‌کننده ایمنی یا عفونت HIV نوع ۱ (HIV-1)؛ (۴) اختلالات خونی هموگلوبین از جمله تالاسمی یا بیماری سلولی داسی؛ (۵) بیماری عروقی مغزی مثل سکته مغزی؛ (۶) اختلال شناختی یا سایر شرایط نورولوژیک؛ (۷) مشکلات قلبی از جمله هیپرتانسیون شریانی، نارسایی قلبی، بیماری شریان کرونری، و کاردیومیوپاتی‌ها؛ (۸) آپنه انسدادی خواب؛ (۹) بیماری‌های خودایمن، التهاب مزمن و بیماری‌های روماتیسمی؛ (۱۰) دیابت ملیتوس نوع ۱ یا نوع ۲؛ (۱۱) بیماری کبدی مزمن، خصوصاً سیروز؛ و (۱۲) شرایط ژنتیکی خصوصاً سندرم داون. یک سندرم التهابی چند سیستمی در کودکان (MIS-C) با COVID-19 مرتبط بوده است، شامل تب پایدار، درگیری چندین سیستم عضوی (از جمله گوارشی، پوستی، قلبی، کلیوی، خونی و عصبی)، و افزایش مارکرهای التهابی در گردش. پرخطرترین افراد برای MIS-C در ایالات متحده کودکان سیاه و لاتین یا سن ۳ تا ۱۲ سال هستند. یک سندرم مشابه در بزرگسالان (MIS-A) ممکن است به ندرت رخ دهد.

اقدامات پیشگیری‌کننده برای COVID-19 در اوایل اپیدمی، روش‌های بهداشت عمومی برای پیشگیری اغلب محدود به مداخلات غیردارویی بود از جمله فاصله اجتماعی (حفظ حداقل ۶ فوت فاصله از سایر افراد در جامعه جهت اجتناب از عفونت)، ایزولاسیون اجتماعی (زمانی که آلوده می‌شوند از دیگر افراد دور بمانند)، قرنطینه (ماندن در منزل به مدت ۱۴ روز بعد از تماس بالقوه)، محدود کردن مسافرت، دورکاری. زمانی که اپیدمی لوکال پایدار باقی بماند، قبل از ورود به بخش مراقبت‌های بهداشتی، بیماران باید از نظر علائم یا نشانه‌های بالینی که در COVID-19 شایع هستند غربالگری شوند خصوصاً از نظر تب، علائم تنفسی (سرفه، تنگی نفس، گلودرد)، میالژی، و فقدان حس بویایی (آنوسمی)/کاهش حس بویایی (هیپوسمی). ماسک زدن جهانی باید در محیط‌های مراقبت بهداشتی در طی شرایط اپیدمی نیاز باشد. ماسک طبی (جراحی)

یک تا دو هفته اول بعد از تماس افزایش می‌یابند. رادیوگرافی‌های قفسه سینه ممکن است یافته‌های غیرطبیعی مثل کدورت و اوپسیتته‌های شیشه مات را که دوطرفه توزیع شده‌اند و خصوصاً در مناطق تحتانی ریه هستند را نشان دهند، ولی ممکن است علی‌رغم اختلال تنفسی، طبیعی نیز باشند. توموگرافی کامپیوتری (CT) قفسه سینه الگوهای دارد (اوپسیتته شیشه مات با یا بدون کدورت مختلط، ضخیم شدن پلور، ضخیم شدن سپتوم بین لوبولی، و برونکوگرام‌های هوا) که به طور سیستمیک می‌تواند به صورت تیپیک، حد واسط یا آتیپیک برای COVID-19 تفسیر گردد. CT قفسه سینه ممکن است حساس‌تر از رادیوگرافی باشد ولی CT باید اساساً برای مدیریت طبی بیماری تنفسی و نه به عنوان ابزار تشخیص اولیه برای COVID-19 به کار رود. سونوگرافی ریه نیز برای تصویربرداری از ریه‌ها جهت تشخیص برخی از اختلالات COVID-19 به کار رفته است.

دوره بالینی COVID-19 شروع بیماری معمولاً طی ۴ تا ۵ روز بعد از تماس و تقریباً همیشه طی ۱۴ روز ظاهر می‌یابد. علائم عبارتند از سرفه، تب، میالژی، سردرد، تنگی نفس، گلودرد، و علائم گوارشی تهوع، استفراغ یا اسهال. شروع ناگهانی از دست رفتن چشایی (dysgeusia) و بویایی (anosmia) در تعداد عمده‌ای از موارد رخ می‌دهد که معمولاً طی هفته‌ها تا ماه‌ها برطرف می‌گردد. یافته‌های پوستی متنوع در بیماران مبتلا به COVID-19 رخ می‌دهد (شکل A1-57 (A-C) را ببینید). افت عمومی وضعیت سلامتی شامل شروع یا بدتر شدن دمانس در سالمندان خصوصاً آن دسته از افراد با اختلال شناختی می‌تواند رخ دهد. عواقب سلامت ذهنی بیماری حاد، اقدامات ایزولاسیون و رژیم‌های مدیریت طبی شایع هستند و شامل افسردگی و اضطراب اجتماعی است.

عوارض COVID-19 عوارض شدید عفونت می‌تواند رخ دهد. عارضه اصلی در بیماران با بیماری شدید، سندرم دیسترس تنفسی حاد نیازمند اکسیژن درمانی و تهویه مکانیکی می‌باشد. عوارض ترومبوآمبولیک در بیماری شدید شایع هستند و اغلب به صورت ترومبوآمبولی وریدی شامل آمبولی ریه یا ترومبوز ورید عمقی رخ می‌دهند. وقایع ناشی از ترومبوز شریانی شامل سکته مغزی حاد یا ایسکمی اندام‌ها گزارش شده‌اند. عوارض قلبی به صورت نارسایی قلبی، آسیب میوکارد، یا آریتمی و سندرم‌های

قلبی عروقی خصوصاً شوک تظاهر می‌یابند. انسفالوپاتی در بیمارانی که بسیار بدحال هستند شایع است و دلیریوم در واحد مراقبت ویژه بقای کلی را کاهش می‌دهد. سایر عوارض عصبی شامل تشنج، آتاکسی یا نقایص حرکتی یا حسی گزارش شده‌اند. افراد مبتلا به بیماری COVID-19 و مارکرهای آزمایشگاهی پاسخ التهابی بیش از حد می‌توانند الگویی از تب پایدار و بیماری چند ارگانی با خطر بالای عواقب کشنده را نشان دهند. پاسخ بیش از حد پیش التهابی میزبان به عفونت SARS-CoV-2 احتمالاً مستقیماً با پاتولوژی ریوی و شدت COVID-19 در ارتباط است. تظاهراتی که معمولاً با اوتوانتی‌بادی‌ها میانجی‌گری می‌شوند گزارش شده‌اند. بیماری معمولاً به دلیل پاتوژن مستقیم ویروس در بافت‌ها یا پاسخ ایمنی مرتبط ایجاد می‌شود، ولی عفونت‌های ثانویه باکتریایی یا قارچی نیز رخ می‌دهند که معمولاً به صورت باکتری می یا عفونت‌های تنفسی است.

مدیریت COVID-19 مدیریت طبی عمومی COVID-19 بر بیماری تنفسی شدید و تظاهرات بیماری سیستمیک تمرکز دارد. از آنجایی که عفونت باکتریایی یک عارضه ناشایع COVID-19 می‌باشد، معمولاً آنتی‌بیوتیک‌ها اندیکاسیون ندارند، ولی زمانی که تشخیص نامطمئن است تجویز تجربی آنتی‌بیوتیک برای پنومونی اکسپابی از جامعه یا پنومونی مرتبط با مراقبت بهداشتی باید در نظر گرفته شود. معیارهای اجتماعی غیر دارویی جهت کاهش انتقال SARS-CoV-2 به میزان زیادی بروز عفونت ویروس آنفلوانزا را کاهش داده است، اما در جوامعی که آنفلوانزا در حال گردش می‌باشد، درمان تجربی ضد ویروسی آنفلوانزا برای بیماران بستری شده با COVID-19 مشکوک یا تأیید شده، توصیه می‌شود. از آنجایی که چنین خطر عمده‌ای از نظر عوارض ترومبوآمبولیک وجود دارد، بسیاری از متخصصان توصیه به پروفیلاکسی دارویی ترومبوآمبولی وریدی برای تمامی بیماران بستری شده در بیمارستان به دلیل COVID-19 می‌کنند. داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAIDs) اغلب به عنوان عوامل ضد تب به کار می‌روند، ولی سوالاتی درخصوص احتمال ارتباط بین مصرف NSAID و عواقب بدتر COVID-19 به وجود آمده است؛ زمانی که امکان‌پذیر باشد، داروی ضد تب ترجیحی استامینوفن می‌باشد. افراد دچار سرکوب ایمنی در خطر بالاتر بیماری شدید یا مرگ هستند؛ بنابراین براساس هر فرد، پزشک باید تصمیم بگیرد که آیا عوامل تعدیل‌کننده ایمنی مثل استروئیدها یا سایر داروهای سرکوب‌کننده ایمنی که برای شرایط

فایده بیشتری داشته باشند چون پاتوژن بیماری به طور فزاینده‌ای در طول زمان بیشتر از پاسخ‌های التهابی سیستمیک و التهاب بافتی نشأت می‌گیرد تا اثر مستقیم سیتوپاتیک ویروسی. توصیه می‌کنیم از توصیه‌های به روز از گروه‌هایی که مجاز به ارائه دستورالعمل‌های تخصصی یا دولتی هستند، مشاوره بگیرید از جمله پانل دستورالعمل‌های درمان انستیتوی ملی بهداشت COVID-19 در ایالات متحده (<https://www.covid19-treatment-guidelines.nih.gov/>) و انگلستان (<https://www.england.nhs.uk/coronavirus/>) و انجمن بیماری‌های عفونی آمریکا (<https://www.idsociety.org/guideline-guideline/covid-19-practice-treatment-and-management>). بسیاری از گایدلاین‌های چنین گروه‌هایی ولی نه همه آنها، هماهنگ شده‌اند. قوی‌ترین شاهد برای مرگ و میر یا سود بالینی از کارآزمایی‌های بالینی تا به امروز، از استفاده از گلوکوکورتیکوئید ضد التهابی دگزامتازون، ضد ویروس با مولکول کوچک رمدسیویر (با یا بدون مهارکننده ژانوس کیناز ۱ و ۲ باریسیتینیب)، توسیلیزوماب (یک آنتی‌بادی مونوکلونال علیه گیرنده IL6)، و آنتی‌بادی‌های مونوکلونال انسانی مخصوص SARS-CoV-2 حمایت می‌کند. در کارآزمایی بالینی فاز ۳، molnupiravir که یک آنالوگ خوراکی ریونوکلوئزید می‌باشد که همانندسازی SARS-CoV-2 را مهار می‌نماید، خطر بستری در بیمارستان یا مرگ را در بیماران با COVID-19 خفیف تا متوسط تا حدود ۵۰٪ کاهش داد. AT-527 که یک پیش داروی نوکلئوتید خوراکی می‌باشد بار ویروسی SARS-CoV-2 را در کارآزمایی بالینی فاز ۲ در بیماران بستری شده در بیمارستان که مبتلا به COVID-19 بودند، کاهش داد. مرجع مجوز استفاده اضطراری (EUA) به سازمان غذا و داروی (FDA) ایالات متحده این اجازه را داد تا دسترسی و استفاده از اقدامات متقابل پزشکی را قبل از مجوز کامل زمانی که دبیر دپارتمان بهداشت و خدمات انسانی اعلام می‌نماید که EUA برای اورژانس بهداشت عمومی مناسب می‌باشد، تسهیل نماید (<https://www.fda.gov/emergency-framework/emergency-use-authorization#info> Med Dev). از مارس ۲۰۲۱ تنها داروها و محصولات درمانی بیولوژیک زیر ماندگاری EUA برای درمان COVID-19 را به دست آوردند: (۱) رمدسیویر برای بیماران COVID-19 بستری شده خاص؛ (۲) ترکیب رمدسیویر و باریسیتینیب؛ (۳) دو کوکتل آنتی‌بادی مونوکلونال اختصاصی پروتئین اسپایک SARS-CoV-2 (spike) مختلف bamlanivimab به علاوه

قبلی بیمار پیش از شروع COVID-19 اندیکاسیون داشتند را ادامه دهد یا خیر. عموماً متخصصین توافق دارند که بهترین روش معمولاً ادامه داروهای شایع از قبل موجود از جمله آسپرین، استاتین‌ها و مهارکننده‌های آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین یا بلوک‌کننده‌های گیرنده آنژیوتانسین می‌باشد. زمان بهبود از COVID-19 تحت تأثیر شدت بیماری، وجود بیماری‌های قبلی فرد، و سن قرار می‌گیرد. عموماً عفونت علامتدار یک سندرم حاد است که خصوصاً به دنبال بیماری خفیف یا متوسط، در حدود ۸۰٪ افراد طی ۲ هفته برطرف می‌گردد. افراد مبتلا به بیماری شدید اغلب زمان طولانی‌تری در حدود چندین ماه، برای بهبود نیاز دارند. با این حال زیرگروهی از افراد با عفونت به سمت الگوی از علائم که عود می‌کنند یا پایدارند پیشرفت می‌نمایند که اغلب این علائم عبارتند از خستگی، نقایص شناختی، سرفه، تنگی نفس یا درد قفسه سینه. افراد با آسیب حاد شدید ریوی یا قلبی ممکن است اختلال تنفسی یا قلبی پایدار داشته باشند. عواقب طولانی مدت متعدد زیان‌آور سلامت ذهنی ناشی از عفونت، شایع هستند و اقدامات بهداشت عمومی به کار رفته جهت مدیریت پاندمی نیز منجر به ایزولاسیون اجتماعی با نتایج زیان‌آور سلامت ذهنی شده‌اند.

نمای کلی از رویکرد به درمان‌های خاص COVID-19
رویکرد درمانی خاص COVID-19 با سطوح متغیر شدت در هزاران مطالعه بالینی در سال ۲۰۲۱ تحت بررسی است؛ خلاصه‌ای از کارآزمایی‌های بالینی بین‌المللی ثبت شده در وب سایت‌های WHO و clinicaltrials.gov در دسترس هستند. در دسترس بودن ثبت‌نام کارآزمایی بسته به محل متفاوت است محلی داروها یا سایر مداخلات ممکن است بر درمان‌های ممکن تأثیر بگذارد. رژیم‌های طبی استاندارد شده که برای افراد با شدت متغیر بیماری بهینه می‌باشند، به طور کامل تثبیت نشده‌اند. در این زمان، فقط اصول کلی درمان را می‌توان با اطمینان بیان کرد. گروه‌های دارویی که بیشترین تحقیق را تا به امروز براساس مکانیسم‌های عملکرد به خود اختصاص داده‌اند، ضد ویروس‌ها و تعدیل‌کننده‌های ایمنی هستند. ضد ویروس‌ها (شامل مهارکننده‌های مولکول کوچک و آنتی‌بادی‌های پلی‌کلونال یا مونوکلونال) بیشترین پتانسیل تغییر سیر بالینی را در اوایل بیماری دارند، چون آنها ممکن است باعث کاهش اوج تیر و ویروس شوند (پارامتری که احتمالاً با شدت بیماری در ارتباط است). بعدها در سیر بالینی، داروهای ضد التهابی ممکن است

etesevimab یا REGEN-COV (casirivimab به علاوه imdevimab)؛ و (۴) پلاسمای دوران نقاهت COVID-19 (حاوی آنتی‌بادی‌های پلی‌کلونال SARS-CoV-2)، سه واکسن EUA را به منظور پیشگیری از COVID-19 به دست آوردند: (۱) واکسن mRNA دو دوزی Pfizer-BioNTech؛ (۲) واکسن mRNA دو دوزی Moderna؛ و (۳) واکسن تک دوزی بر پایه آدنوویروس Janssen.

افرادى که آلوده شده‌اند ولى بيمارى خفيف دارند مى‌توانند صرفاً با مراقبت حمايتى درمان گردند. بيماران سرپايى با عوامل خطر بالايى مشخص ممکن است واجد شرايط درمان با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال یا پلاسماى دوران نقاهت به دنبال تماس (پروفيلاکسى بعد از تماس) یا طى اوایل عفونت خفيف (درمان) باشند. افراد با بيمارى تنفسى شديد (مشخص شده توسط هيپوکسى [اشباع اکسیژن $\leq 94\%$ در هوای اتاق]) با اکسیژن تراپی و ایتنوباسيون تراکئال و ونتیلاسیون مکانیکی در صورت وقوع نارسایی تنفسی مدیریت می‌گردند.

داروهای ضد ویروس مولکول کوچک رمدسیویر (GS-5734)، یک آنالوگ نوکلئوتید جدید) یک مهارکننده آنزیم است که قبل از پاندمی شناخته شده بود که فعالیت مهارى در شرايط آزمایشگاهی علیه RNA پلیمراز وابسته به RNA کرونوویروس SARS-CoV-1 و MERS-CoV را نشان می‌دهد. بنابراین رمدسیویر به سرعت بعد از طغیان، به دلیل فعالیت آزمایشگاهی آن علیه SARS-CoV-2، به عنوان داروی ضد ویروسی کاندید درمانی امیدوارکننده شناخته شد. داروی داخل وریدی در حال حاضر برای کودکان ≥ 12 سال و بزرگسالان مبتلا به COVID-19 با هر سطح از شدت که در بیمارستان بستری شده‌اند، تأیید شده است. ارزیابی کارایی آن مشکل است که علت آن متغیرهای کمکی بسیاری است که در کارآزمایی‌ها وجود دارند از جمله تفاوت‌ها در شدت بيمارى، درمان‌های همزمان، بيمارى‌های همراه و سایر عوامل. کارایی آن در افراد با بيمارى خفيف تا متوسط مثل موارد نیازمند اکسیژن با جریان کم، ممکن است بالاترین میزان باشد. اگرچه یک مطالعه کوهورت شامل ۲۳۴۴ جانباز آمریکایی که با COVID-19 بستری شده بودند، نشان داد که درمان با رمدسیویر با ارتقای بقای ۳۰ روزه همراه نبوده ولى با افزایش بارزى در متوسط زمان ترخیص از بیمارستان همراه بوده است. FDA یک EUA را برای مهارکننده ژانوس کیناز باريسيتينيب صرفاً جهت استفاده در ترکیب با

رمدسیویر در بيماران COVID-19 نیازمند اکسیژن یا تهویه مکانیکی، صادر کرد. مهارکنندگان ژانوس کیناز مثل باريسيتينيب معمولاً معمولاً برای درمان آرتریت روماتوئید به کار می‌روند که علت آن اثرات شناخته شده تعدیل‌کنندگی ایمنی است که احتمالاً باعث بهبود التهاب حین COVID-19 نیز می‌شود، ولى باريسيتينيب همچنین ممکن است برخی اثرات ضد ویروسی مستقیم را از طریق مداخله در ورود ویروس به درون سلول‌ها ایفا نماید.

گلوکوکورتیکوئیدها درمان سیستمیک با گلوکوکورتیکوئیدها شامل دگزامتازون، پردنیزون، متیل پردنیزولون و هیدروکورتیزون باعث کاهش التهاب حین COVID-19 شدید می‌شوند و ممکن است دارای فایده بالینی خصوصاً در کاهش مرگ و میر یا نیاز به تهویه مکانیکی باشد؛ دگزامتازون بیشترین داده‌های حمایت‌کننده از نظر داشتن فایده در COVID-19 را دارد. بيماران درمان شده با دوز بالای گلوکوکورتیکوئیدها باید از نظر عوارض جانبی شایع خصوصاً هیپرگلیسمی و افزایش خطر عفونت همزمان پایش شوند.

سایر تعدیل‌کننده‌های ایمنی فراتر از گلوکوکورتیکوئیدهای سیستمیک، سایر تعدیل‌کننده‌های ایمنی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند و ممکن است در شرایط خاصی فایده داشته باشند. مطالعات دقیق در مورد مارکرهای آزمایشگاهی التهاب نشان داد که سطوح افزایش یافته خونی D-دایمر، فریتین، پروتئین واکنشی-C، و IL-6 با COVID-19 شدید مرتبط می‌باشد. تأیید قبلی دو کلاس از مهارکننده‌های IL-6 که توسط FDA تأیید شده بودند (آنتی‌بادی‌های مونوکلونال متصل شده یا به خود سیتوکین IL-6 [Siltuximab] یا به گیرنده [IL-6 Sarilumab] یا [tocilizumab]) بررسی سریع این فرضیه را که کاهش اثرات IL-6 افزایش یافته می‌تواند به افراد با COVID-19 شدید سود برساند را امکان‌پذیر کرد. قدرتمندترین داده از نظر کارایی برای tocilizumab وجود دارد، و بسیاری از متخصصین پیشنهاد می‌کنند که tocilizumab به درمان با دگزامتازون در بيماران با COVID-19 شدید یا پیشرونده اضافه گردد. استفاده از بسیاری از سایر انواع تعدیل‌کننده‌های ایمنی از جمله مهارکننده‌های مسیر برادی‌کینین، عوامل تحریک‌کننده کلونی هماتوپوئیتیک، مهارکننده‌های کمپلمان، و سایر مهارکننده‌های کیناز یا سیتوکین در گزارش‌های موردی یا سری‌های موردی گزارش شده‌اند، ولى

و
نشان
دهنده
است
که
در
بیماران
COVID-19
شدید
تجویز
داروهای
ضد
ویروس
مولکول
کوچک
و
گلوکوکورتیکوئیدها
می‌تواند
مفید
باشد.

مركب كلى معمولی آنتی بادی های خنثی کننده SARS-CoV-2 در پلاسمای دوران نقاهت به دنبال عفونت اولیه منفرد نسبتاً پایین است، كه كارایی و تكرارپذیری آن را محدود می نماید. در اوت ۲۰۲۰، FDA يك EUA را برای پلاسمای دوران نقاهت جهت درمان بیماران بستری شده در بیمارستان با COVID-19 بدون توجه به تیتراژ آنتی بادی های SARS-CoV-2 صادر كرد. FDA در فوریه ۲۰۲۱، EUA پلاسمای دوران نقاهت را جهت محدود كردن مجوز به واحدهای منتخب با تیتراژ بالا از پلاسمای دوران نقاهت COVID-19 و صرفاً برای درمان بیماران بستری شده در بیمارستان با COVID-19 در اوایل سیر بیماری یا بیماران بستری شده در بیمارستان با ایمنی هومورال مختل مورد تجدیدنظر قرار داد.

درمان عوارض اضافه شدن عفونت باکتریایی بر روی COVID-19 احتمالاً رخ می دهد، ولی بروز آن مشخص نمی باشد. داده های کافی درخصوص توصیه به درمان ضد میکروبی وسیع الطیف تجربی در غیاب اندیکاسیون دیگر، وجود ندارد، اگرچه برخی متخصصین به طور روتین آنتی بیوتیک های وسیع الطیف را به عنوان درمان تجربی پنومونی باکتریایی برای تمامی بیماران با COVID-19 و هیپوکسمی متوسط یا شدید تجویز می کنند. به طور ایده آل، پزشکانی كه درمان تجربی را آغاز می نمایند باید در صورتی كه شاهد مداومی از عفونت باکتریایی وجود نداشته باشد جهت کاهش یا توقف آنتی بیوتیک ها تلاش نمایند. بسیاری از سایر عوارض در COVID-19 رخ می دهد از جمله سندرم دیسترس تنفسی حاد، آسیب حاد قلبی، آریتمی، وقایع ترومبوآمبولیک، آسیب کلیوی، و شوک. مدیریت این عوارض عمومی تر در جای دیگری بحث شده است. چندین EUA برای مدیریت طبی عوارض حین COVID-19 صادر شده است از جمله محلول های جایگزین جهت درمان مداوم جایگزینی کلیوی و داروها جهت آرام بخشی از طریق انفوزیون مداوم در مراقبت ویژه. آنتی کوآگولاسیون در مواجهه با وقایع ترومبوآمبولیک مرتبط با COVID-19 وضعیتی خصوصاً پیچیده و نیازمند مشاوره با متخصصین است.

هرپس ویریده تعدادی از هرپس ویروس ها، سبب عفونت تنفسی فوقانی، به ویژه در حفره دهان می شوند. فارتزیت ناشی از هرپس سیمپلکس با یافته های بالینی خاصی مانند استوماتیت

مدارك کافی درخصوص حمایت از استفاده از آنها در خارج از شرایط کارآزمایی بالینی وجود ندارد. اینترفرون ها يك خانواده از مدیاتورهای سیتوکین هستند كه سیستم ایمنی را نسبت به عفونت ویروسی آگاه یا فعال می نمایند و اینترفرون β دارای اثرات ضد ویروسی در آزمایشگاه بر علیه بسیاری از ویروس ها از جمله SARS-CoV-2 می باشد. اینترفرون β داخل وریدی، زیربستی یا استنشاقی در حال بررسی می باشد ولی تا به امروز شواهد کافی درخصوص حمایت از استفاده از آنها وجود ندارد.

درمان های بر پایه آنتی بادی ایمنی زایی پاسیو با آنتی بادی های SARS-CoV-2 جهت نیل به ایمنی ضد ویروسی یا اثر درمانی با استفاده از آنتی بادی های مونوکلونال انسانی (mAbs) یا پلاسمای دوران نقاهت بررسی شده است. mAbs انسانی پروتئین های نو ترکیب ساخته شده در آزمایشگاه بر پایه ژن های كد كننده يك آنتی بادی است كه معمولاً از يك سلول B منفرد اختصاصی SARS-CoV-2 جدا شده از خون محیطی يك فرد در دوران نقاهت به دست آمده. سه محصول mAb، EUA را برای استفاده در بیماران سرپایی با تأیید آزمایشگاهی عفونت خفیف تا متوسط SARS-CoV-2 كه در خطر بالای پیشرفت به سمت بیماری شدید و/ یا بستری شدن در آزمایشگاه هستند به دست آوردند. كوكتل bamlanivimab همراه با etesevimab (EUA در حال حاضر لغو شده است) و كوكتل casirivimab علاوه بر imdevimab هر کدام حاوی دو آنتی بادی متصل شده به اپی توپ های مختلف بر روی RBD پروتئین اسپایك SARS-CoV-2 می باشند كه اتصال و فیوژن ویروس به درون سلول ها را میانجی گری می کنند. sotrovimab يك mAb منفرد با عملکرد مشابه است. مطالعات نظارتی در حال انجام در مورد واریانت های در گردش SARS-CoV-2، واریانت هایی را تشخیص دادند كه حساسیت کاهش یافته به mAbs منفرد را نشان می دهند. بنابراین رویکرد كوكتلی برای پیشگیری یا درمان COVID-19 ترجیح داده می شود و نظارت مداوم جهت مشخص كردن اینکه آیا هر واریانتی دچار فرار از هر دو آنتی بادی در این نوع از كوكتل خواهد شد یا خیر نیاز است. پلاسمای دوران نقاهت (پلاسمای خون گرفته شده از افرادی كه از COVID-19 بهبود یافته اند) حاوی آنتی بادی های پلی كلونال SARS-CoV-2 می باشد و از نظر تئوری این ویژگی می تواند از فرار آنتی بادی های مختلف از ویژگی های محدود موجود در كوكتل های دو آنتی بادی mAb جلوگیری كند. با این حال تیتراژ

اولسراتیو^۱ حاد و فارنژیت اولسراتیو همراه است. HSVهای تیپ ۱ و ۲ به ترتیب هرپس ویروس‌های انسانی (HHV) ۱ و ۲ هم نامیده می‌شوند. هر دو سبب ضایعات دهانی می‌شوند (فصل ۱۹۲)، اگرچه عامل بیش از ۹۰٪ عفونت‌های دهانی، HSV-1 است. بیماری دهانی اولیه به ویژه در بچه‌های کوچک می‌تواند شدید باشد و گاهی به دلیل نیاز به درمان ریه‌دراتاسیون که در نتیجه خوردن ضعیف کودک رخ داده، سبب بستری کودک می‌شود. بخش قابل توجهی از افراد از عود بیماری علامت‌دار که با ظهور وزیکول‌ها روی لب همراهند، رنج می‌برند. سندرم مونونوکلئوز ویروس اپشتین - بار (EBV)، (فصل ۱۹۴) اغلب با فارنژیت اگزوداتیو حاد یا تحت حاد همراه است؛ در بعضی بیماران تورم لوزه‌ها در فارنژیت ناشی از EBV، آنقدر شدید است که انسداد راه هوایی قریب‌الوقوع به نظر می‌رسد. اغلب ویروس‌ها در خانواده هرپس ویریده - شامل CMV (فصل ۱۹۵)؛ EBV؛ ویروس واریسلا - زوستر (VZV، فصل ۱۹۳)؛ و HHV-6 و ۷ و ۸ (فصل ۱۹۵) - قادرند در بیماران مبتلا به ضعف ایمنی، به ویژه گیرندگان پیوند سلول بنیادی خون‌ساز، بیماری شدید ایجاد کنند.

پاروویریده: بوکاوایروس انسانی در سال ۲۰۰۵ در نمونه‌های تنفسی گرفته شده از کودکان مبتلا به عفونت مجاری تنفسی تحتانی، بوکاوایروس انسانی (HBoV) شناسایی شد. آنالیز توالی ژنوم آن نشان داد که این ویروس عضوی از جنس بوکاوایروس است (زیر خانواده پاروویرینه، خانواده پاروویریده). این ویروس به عنوان عامل منحصر به فردی در تعداد محدودی از نمونه‌های تنفسی که از افراد مبتلا به بیماری راه‌های تنفسی، خصوصاً کودکان کم سن و سال در بیمارستان گرفته شده شناسایی شده است، ولی ویروس به طور شایع در تست‌های RT-PCR از نمونه‌های تنفسی افراد سالم نیز یافت شده است.

رتروویریده: HIV فارنژیت همراه با عفونت HIV اولیه ایجاد می‌شود و ممکن است با آسیب مخاطی و تورم غدد لنفاوی همراه باشد (فصل ۲۰۲).

پاپاویریده: پولیوماویروس‌ها — پولیوماویروس‌ها، ویروس‌هایی کوچک، دورشته‌ای، با ژنوم DNA، بیست وجهی و بدون پوشش هستند که ممکن است سرطان‌زا (انکوزنیک) باشند. دو پولیوماویروس اصلی، ویروس‌های JC و BK، به عنوان

آلوده‌کننده انسان، شناخته شده هستند. $\leq 80\%$ بزرگسالان در ایالات متحده، از نظر این ویروس، مثبت (Seropositive) هستند. ویروس JC سیستم تنفسی، کلیه‌ها یا مغز را آلوده می‌کند. عفونت با ویروس BK، سبب یک عفونت تنفسی خفیف یا پنومونی شده و می‌تواند در گیرندگان پیوند (با ایمنی سرکوب شده) کلیه‌ها را درگیر کند.

اپیدمیولوژی

■ سن

سن (همراه با سابقه مواجهه قبلی) در تعیین خطر ابتلا به بیماری علامت‌دار در جریان یک بیماری تنفسی ویروسی، یک عامل اصلی است. عفونت اولیه با اکثر ویروس‌های تنفسی حاد، اغلب شدیدتر از عفونت ثانویه است. در واقع، عفونت مجدد با اغلب این ویروس‌ها در سرتاسر زندگی اتفاق می‌افتد، اما احتمال اینکه عفونت اولیه با بیماری شدید مجاری تنفسی تحتانی همراه باشد، خیلی بیشتر است، در صورتی که، نوعاً عفونت ثانویه یا بدون علامت است، و یا تنها با علائم مجاری تنفسی فوقانی همراه است. از آنجایی که این عفونت‌ها فراگیر هستند، اکثر موارد عفونت‌های اولیه (و بنابراین بسیاری از موارد شدید)، در چند سال اول زندگی رخ می‌دهند. پس از آن، تماس با بچه‌های کوچک (در جمعیت‌هایی مانند والدین بچه‌ها و کارکنان مهدکودک‌ها) یک عامل خطر برای عفونت مجدد مکرر خواهد بود. به رغم مواجهه‌های قبلی در طول عمر، خطر بیماری شدید در سالمندان (احتمالاً به دلیل پیر شدن سیستم ایمنی و تحلیل رفتن سلامتی) افزایش می‌یابد.

■ فصل

عفونت با اغلب ویروس‌های تنفسی رایج (مانند ویروس آنفلوانزا، RSV و hMPV) در زمستان اتفاق می‌افتد. معمولاً، یک ویروس قوی، در یک زمان، در میان یک جمعیت محلی شایع و فراگیر می‌شود، الگویی که دخالت سطح جمعیت را در انتقال نشان می‌دهد. با این حال، همه‌گیری‌ها می‌تواند با فاصله نزدیک رخ دهد و ویروس‌های مختلف یا گونه‌هایی از یک ویروس که از نظر آنتی‌ژن متفاوتند، در این همه‌گیری‌ها منتشر شوند. در ایالات متحده، برخی تفاوت‌های منطقه‌ای در رابطه با فصل مورد توجه قرار گرفته است. به عنوان مثال، RSV، در آغاز

ویروس‌های تنفسی مرسوم را کاهش داد.

■ انتقال

اغلب ویروس‌های تنفسی به دو روش اصلی منتقل می‌شوند: اشیاء یا آئروسول‌های درشت موجود در قطرات تنفسی که مستقیماً از طریق سرفه یا عطسه از شخصی به شخص دیگر منتقل می‌شوند. انتقال از طریق اشیاء، غیرمستقیم زمانی اتفاق می‌افتد که قطرات تنفسی آلوده روی دست‌ها یا سطوح و اشیاء بی‌جان می‌نشینند، سپس ترشحات به بینی یا ملتحمه یک فرد مستعد منتقل می‌شوند. اکثر ویروس‌های تنفسی از طریق آئروسول‌های ریز نمی‌توانند در عرض اتاق‌ها یا سالن‌ها انتشار پیدا کنند (گرچه ویروس سرخک و VZV می‌توانند). بنابراین در اغلب موارد، رعایت اقدامات احتیاطی در رابطه با تماس و قطرات تنفسی، برای پیشگیری از انتقال کافی است؛ شستشوی دست‌ها، بویژه در مکان‌های بهداشتی - درمانی و در طی فصل زمستان ضروری و حیاتی است. مطالعات متمرکزی در خصوص پاندمی SARS-CoV-2 در حال اجرا می‌باشد (مبحث قبلی درخصوص COVID-19 را ببینید)، ولی بسیاری از متخصصین بر این نکته توافق دارند که تماس یا قطرات درشت احتمالاً یکی از روش‌های اصلی است که SARS-CoV-2 از آن طریق منتشر می‌گردد.

رویکرد به بیمار

عقونتهای تنفسی ویروسی شایع

در مراقبت از بیماران مبتلا به عقونتهای ویروسی حاد، مداخلات اصلی مهم، حمایتی هستند و باید به دقت مدیریت شوند. هیپوکسی با اکسیژن مکمل و نارسایی تنفسی با تهویه مکانیکی درمان می‌شود. به دلیل اینکه تاکی‌پنه و تب که اغلب همراه با پنومونی هستند و نیز ویز منجر به دهیدراتاسیون بیمار می‌شود، تنظیم مایعات مهم است. پزشک ماهر می‌تواند احتمالات اتیولوژیک را بر اساس اطلاعاتی مانند: دانشش از اپیدمیولوژی؛ اطلاع از ویروس‌هایی که در آن جامعه رایج هستند (به طور گسترده‌ای از آزمایشگاه‌های مرجع محلی، مراکز بهداشتی ناحیه و مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری در ایالات متحده [CDC] قابل دسترسی‌اند)؛ سن، سابقه تماس بیمار و وضعیت ایمنی او از جمله شرایط ایمن‌سازی، محدود نماید. استفاده مناسب از آزمون‌های تشخیصی سریع اهمیت دارد.

اغلب در فلوریدا و سایر ایالت‌های جنوب شرقی اتفاق می‌افتد. البته فصل‌ها در نیمکره شمالی و جنوبی، عکس هم هستند، بنابراین، اپیدمی‌های زمستانی، در ایالات متحده، حدوداً از نوامبر تا مارس اتفاق می‌افتد اما در استرالیا، از آوریل تا آگوست؛ بنابراین، تقریباً همیشه در یک جایی از جهان، اپیدمی «زمستانی» رخ می‌دهد. در نواحی معتدل، تنوع فصلی فرق می‌کند، در آنجا، عقونتهای تنفسی ویروسی حاد در فصل بارانی شایع‌ترند.

■ عوامل خطر بیماری

عقونت با این ویروس‌ها، تقریباً جهانی است، اما در میان افراد مبتلا به ویروس‌های یکسان، نمود و حالت بیماری متفاوت است. با این ترتیب، محققان شروع به جستجو و شناسایی عوامل خطری کردند که موجب بیماری شدید می‌شود. اکثر عوامل خطر تکی که شناخته شده‌اند، روی بروز بیماری شدید، اثری متوسط دارند، اما تجمع آنها با هم، احتمال خطر را زیاد می‌کند. بیماری زمینه‌ای ریه، یک عامل خطر بزرگ است، به ویژه بیماری که در درازمدت نیاز به اکسیژن مکمل داشته باشد. COPD یکی از بزرگترین عوامل خطر است. سایر بیماری‌های زمینه‌ای شدید، به ویژه بیماری‌های قلبی - عروقی هم احتمال خطر را بالا می‌برند. سیگار (یا مواجهه با دود چوب)، وضعیت اقتصادی اجتماعی پایین و جنس مرد، همه، سبب افزایش کوچکی در احتمال وقوع بیماری مجاری تنفسی تحتانی می‌شوند. چاقی باعث وضعیتی مزمن با تظاهراتی از التهاب می‌شود که با ایمنی مختل شده، پاسخ کاهش یافته به واکسیناسیون و حساسیت بالاتر به بیماری شدید همراه است. تماس نزدیک با افراد مبتلا، یک عامل خطر بزرگ است. به عنوان مثال، زندگی در خوابگاه‌های پر ازدحام (مانند، اقامتگاه کارآموزان ارتش، خوابگاه‌های دانشگاه یا آسایشگاه‌ها)، افراد را در معرض خطر همه‌گیری‌های سریع قرار می‌دهد. نقص و کوتاهی در فرایندهایی مانند جدا کردن بیمار و شستن دست‌ها در بخش‌های بستری و مراقبت ویژه بیمارستان، می‌تواند به چرخه انتقال بیمارستانی عقونت منجر شود. هنگام ارزیابی بیماری شدید مجاری تنفسی تحتانی، سابقه مسافرت به جایی که عوامل بیماری‌زای غیرمعمول وجود دارد، باید به دقت مدنظر قرار گیرد (مانند مواجهه با همه‌گیری آنفلوآنزای پرندگان در آسیا یا MERS-CoV در خاورمیانه). در ۲۰۲۱-۲۰۲۰، غالب بودن همه‌گیری SARS-CoV-2 و اقدامات بهداشتی مرتبط مستقر شده، بروز

زمانی که تنها از افرادی که در معرض خطر بالا برای مواجهه با یک عامل عفونی در فصل مناسب هستند، نمونه گرفته شود و آزمون های تشخیصی تنها برای آنها به کار روند، ارزش اخباری مثبت آزمون افزایش می یابد. یک تصمیم محوری این است که آیا در درمان یک عفونت تنفسی از داروهای ضد باکتری یا ضد ویروس استفاده بشود یا خیر. آنتی بیوتیک ها، پیامد عفونت های تنفسی ویروسی بدون عارضه را در افرادی که از سایر جهات سالمند، بهبود نمی بخشند. برخی از عفونت های ویروسی، به ویژه آنفلوآنزا، می تواند به واسطه عفونت باکتریایی ثانویه، عارضه دار شود. تنها تعداد محدودی داروی ضد ویروسی مجاز وجود دارد که باید تنها زمانی که یک علت ویروسی خاص شناسایی می شود، به کار رود. درمان ضد ویروسی تنها زمانی که در ابتدای بیماری تجویز شود، مؤثر است.

تظاهرات بالینی

سرمایه خوردگی با احتقان بینی، عطسه، آبریزش بینی، سرفه و گلودرد مشخص می شود. لارنژیت با گرفتگی صدا یا اختلال در گفتار (دیسفونی) همراه است. مشخصه برونشیت حاد، سرفه خشک یا خلط داری است که کمتر از ۳ هفته طول کشیده (در زمستان شایع تر است) و در غیاب علائم و نشانه های پنومونی و نیز شواهد پنومونی در تصویربرداری از قفسه سینه رخ می دهد و عمدتاً ناشی از ویروس است. باکتری ها در برونشیت مزمن نقش برجسته تری دارند. برونشیت بیماری حادی است که با ویز و علائم عفونت مجاری تنفسی فوقانی همراه است، اغلب در زمستان و در شیرخواران و کودکان کم سن و سال دیده می شود. تظاهرات بالینی ویژه پنومونی حاد، سرفه، تولید خلط، تنگی نفس و درد قفسه سینه است. علائم و نشانه های عمومی تری مثل تب، خستگی، تعریق، سردرد، درد عضلانی و گاه تهوع، درد شکم و اسهال هم در پنومونی دیده می شود.

تشخیص

تشخیص بالینی یک سندرم تنفسی و تعیین محل آناتومیک آن بر پایه تاریخچه، معاینه فیزیکی و تصویربرداری صورت می گیرد. یک عامل ویروسی خاص را می توان با آزمون های تشخیصی ویژه شناسایی کرد. استاندارد طلایی برای تشخیص علت یک عفونت تنفسی ویروسی، جداسازی

ویروس است که از طریق تلقیح کشت های سلولی با ترشحات تازه بیمار و استفاده از انواع متعدد سلول در یک آزمایشگاه مرجع و با تکنولوژیست های ماهر انجام می شود. برای مشاهده سلول های آلوده به ویروس در ترشحات بینی، از شناسایی مستقیم یا غیرمستقیم آنتی بادی فلورسنت استفاده می شود. آزمون های تشخیصی سریع بر پایه آنتی ژن^۱، برای شناسایی ویروس آنفلوآنزا یا پروتئین های RSV در ترشحات نازوفارنگس به کار می روند. اغلب آزمون های حساس، نوعاً آزمون های تشخیصی مولکولی RT-PCR هستند که حضور ژنوم ویروسی RNA یا DNA را در ترشحات تنفسی تقویت و شناسایی می کنند. پانل های چندگانه (مولتی پلکس) که یک نمونه را برای یک دوجین یا بیشتر از ویروس های تنفسی رایج تعیین خلوص می کنند، موجودند. این آزمون ها به دلیل حساسیت بسیار بالایشان باید به دقت به کار رفته و تفسیر شوند. در صورت عدم مراقبت در آزمایشگاه، به آسانی یک آزمون PCR با مقادیر اندک DNA از واکنش قبلی آلوده می شود. به علاوه، به دلیل اینکه ژنوم ویروس گاهی می تواند تا هفته ها پس از بهبود عفونت در ترشحات بینی باقی بماند، یک آزمون مثبت می تواند نشان دهنده عفونتی باشد که به تازگی برطرف شده تا یک عفونت حاد جدید. علی رغم این محدودیت ها، معمولاً آزمون های PCR، حساس ترین و اختصاصی ترین آزمون های موجودند. از همه بیماران مشکوک به پنومونی باید تصویربرداری از قفسه سینه به عمل آید.

درمان

عفونت های تنفسی ویروسی شایع

آنفلوآنزا (به فصل ۲۰۰ هم مراجعه کنید)

در ایالات متحده برای درمان یا پیشگیری از آنفلوآنزا، به تعدادی دارو مجوز داده شده است. مهارکننده های نورآمینیداز با عمل به عنوان آنالوگ مرحله انتقال نورآمینیداز ویروس، هم روی ویروس آنفلوآنزای A و هم B اثر می کنند. نورآمینیداز ویروس برای آزاد شدن ویریون های تازه جوانه زده از سطح سلول آلوده، مورد نیاز است. سطح سلول به طور طبیعی با تعداد زیادی از گیرنده های ویروسی اسید سیالیک پوشیده شده است. آسلتامیویر به صورت خوراکی تجویز

با فرد آلوده بود. آدامانتان‌ها آماتادین و ریمانتادین در گذشته برای درمان آنفلوانزای A استفاده شده‌اند. این داروها در فعالیت کانال یونی، ناشی از عملکرد پروتئین M2 در ویروس آنفلوانزای A (که برای برداشته شدن پوشش ذره ویروس پس از اندوسیتوز مورد نیاز است)، اختلال ایجاد می‌کنند. در بسیاری از ویروس‌های آنفلوانزای A که امروزه رایج‌اند، مقاومت گسترده‌ای در برابر این داروها به وجود آمده است؛ بنابراین آدامانتان‌ها تنها در صورتی که حساسیت به آنها ثابت شده باشد، باید استفاده شوند، در بسیاری موارد، در فصل آنفلوانزا، CDC توصیه به عدم استفاده از آنها می‌کند. در صورت استفاده، آنها خوراکی تجویز می‌شوند و علیه آنفلوانزای A بدون عارضه که توسط سویه‌های حساس به وجود آمده، مؤثرند. کارایی آنها در بیماری سخت و شدید به اثبات نرسیده است. عوارض ریمانتادین، عموماً عدم تحمل گوارشی است. عوارض آماتادین، علائمی عمدتاً مربوط به سیستم عصبی مرکزی است.

عفونت RSV

ریبویرین یک پیش داروی نوکلئوزیدی آنتی‌متابولیک است که فعال شدنش توسط کینازها، منجر به ایجاد شکل ۵ - تری فسفات نوکلئوتید در سلول می‌شود که تکثیر RNA را مهار می‌کند. این دارو در ۱۹۸۶ در شکل آتروسول برای درمان کودکان مبتلا به عفونت شدید مجاری تنفسی تحتانی ناشی از RSV، در ایالات متحده مجوز گرفت. کارایی درمان با ریبویرین (در شکل آتروسول)، علی‌رغم چندین کارآزمایی بالینی، نامعلوم مانده است. اغلب مراکز به ندرت از آن استفاده می‌کنند. در صورت استفاده، در شیرخوارانی به کار می‌رود که مبتلا به عفونت شدید RSV هستند و از سایر جهات سالم هستند. ریبویرین وریدی، برای عفونت‌های ناشی از آدنوویروس، هانتاویروس، ویروس سرخک، PIV و ویروس آنفلوانزا به کار رفته است، اما برای هیچ یک از این موارد، به وضوح یک معادله سود/ زیان خوب به اثبات نرسیده است.

اهداف ویروسی دیگر

pleconaril، یک داروی خوراکی با فراهمی زیستی خوب برای درمان عفونت ناشی پیکورناویروس‌ها است که برای درمان عفونت رینوویروسی مورد آزمون قرار گرفته است.

می‌شود و برای پیشگیری یا درمان آنفلوانزای بدون عارضه در افرادی که از جهات دیگر سالمند، به کار می‌رود. مطالعات مشاهده‌ای نشان می‌دهند که اسلتامیویر ممکن است برای موارد سخت و شدید بیماری هم مفید باشد. دارو معمولاً به خوبی تحمل می‌شود و عوارض آن عمدتاً گوارشی است. زانامیویر (پودری که با استنشاق از راه دهان استفاده می‌شود) کارایی مشابه اسلتامیویر دارد. علاوه بر آن، زانامیویر علیه بعضی سویه‌های ویروس آنفلوانزا که مقاوم به اسلتامیویر هستند، مؤثر است. استنشاق پودر زانامیویر ممکن است در بیماران مبتلا به COPD یا آسم سبب برونکواسپاسم شود. پرامیویر، یک مهارکننده نورآمینیداز است که به عنوان مهارکننده آنالوگ مرحله انتقال آنزیم نورآمینیداز آنفلوانزا عمل می‌کند و از راه وریدی و به صورت ۶۰۰mg تک دوز، تجویز می‌شود. این دارو در موارد آنفلوانزای حاد و بدون عارضه مؤثر است و برای درمان در افرادی که نمی‌توانند داروی خوراکی یا استنشاقی استفاده کنند، توسط FDA در سال ۲۰۱۴ تأیید شده است. لانینامیویر، در ژاپن برای پیشگیری (۲۰۱۳) یا درمان (۲۰۱۰) آنفلوانزا تأیید شده است؛ این دارو در ایالات متحده در حال بررسی می‌باشد. دارو مزوج پلیمریک زانامیویر است که به صورت استنشاق دهانی به کار می‌رود و نسبت به زانامیویر موجود، قدرت بیشتری دارد و مدت طولانی‌تری در بدن می‌ماند. بالوکساویر ماربوکسیل یک گروه دارویی جدید برای آنفلوانزا است. یک پیش دارو است که متابولیسم آن باعث آزاد شدن ماده فعال بالوکساویر اسید می‌گردد که فعالیت اندونوکلتاز وابسته به کلاهیک ویروس آنفلوانزا را در سلول‌های آلوده مهار می‌کند. این فعالیت توسط ویروس برای پروسه‌ای که در آن ۱۰ تا ۲۰ RNA باقیمانده سلول میزبان خارج می‌شوند و به عنوان کلاهیک Δ' و پرایمر آغازکننده سنتز mRNA آنفلوانزا (پروسه‌ای که گاهی اوقات «ربایش کلاه» نامیده می‌شود) به کار می‌روند، استفاده می‌گردد. بالوکساویر ماربوکسیل توسط FDA در ۲۰۱۸ برای درمان آنفلوانزای بدون عارضه حاد طی ۲ روز از آغاز بیماری در افرادی که در غیر این صورت سالم هستند و ۱۲ سال و بالاتر سن دارند یا افرادی که در خطر بالای ایجاد عوارض مرتبط با آنفلوانزا می‌باشند، تأیید شد. در ۲۰۲۰، FDA اندیکاسیون به رزو شده‌ای را تأیید کرد که شامل پیشگیری پس از تماس با آنفلوانزا برای افراد ≥ 12 سال پس از تماس

پیشگیری ■ واکسن‌ها

واکسن‌های بسیاری علیه ویروس‌های آنفلوانزا مجوز تأیید گرفته‌اند. در ایالات متحده، واکسن‌های غیرفعال سه ظرفیتی و چهار ظرفیتی عضلانی (H1N1، H3N2) و یک یا دو آنتی‌ژن B را پوشش می‌دهند) و یک واکسن زنده ضعیف شده سه ظرفیتی داخل بینی، در دسترس‌اند (اگرچه اجزای واکسن زنده ضعیف شده فقط حدود ۳٪ طی فصول ۲۰۱۶-۲۰۱۳ مؤثر بودند و آن واکسن طی فصول ۲۰۱۸-۲۰۱۶ در دسترس نبود). واکسن‌ها زمانی مؤثرند که سویه‌هایی که برای واکسن انتخاب می‌شوند، از نظر آنتی‌ژنی به سویه بومی بسیار نزدیک و مرتبط باشند. اما گهگاه، ناهماهنگی‌های آنتی‌ژنی، سبب کارایی کم یک جزء واکسن می‌شود. تغییر آنتی‌ژنیک به دلیل جهش‌های نقطه‌ای در مولکول‌های هم‌آگلوتنینین (HA) و نورآمینیداز (NA)، منجر به تنوع آنتی‌ژنیک می‌گردد و این یعنی نیاز به تولید هر ساله واکسن‌های جدید. ژنوم قطعه‌ای آنفلوانزا، این اجازه را می‌دهد که دو ویروس در طی یک عفونت همزمان (در انسان یا حیوان)، نوترپیی پیدا کنند؛ گاهی پیامد یک تغییر آنتی‌ژنی بزرگ، وقوع همه‌گیری است. همه‌گیری‌ها به طور متوسط هر ۲۰ تا ۳۰ سال اتفاق می‌افتند در حال حاضر در رابطه با پتانسیل همه‌گیری با ویروس‌های H5N1 یا H7N9 نگرانی وجود دارد و برای این ویروس‌ها، واکسن‌های آزمایشی در دست بررسی و تحقیق هستند.

برای سروتیپ ۴ و ۷ آدنووایروس، واکسن ساخته شده و جهت پیشگیری از همه‌گیری بیماری تنفسی در میان سربازان جدید ارتش تأیید شده است. در اصل، این واکسن‌ها حاوی ویروس‌های تغییر نیافته‌ای است که به جای روش تنفسی (روش طبیعی عفونت منجر به بیماری) به صورت کپسول‌های پوشش‌داری که در روده آزاد می‌گردند، داده می‌شود. تلقیح به وسیله روش تغییر یافته، منجر به عفونتی بدون علامت و ایمنی‌بخش می‌شود. اکثر سربازان جدید ارتش ایالات متحده علیه آدنووایروس واکسینه می‌شوند و همه‌گیری در غیاب ایمن‌سازی رخ می‌دهد.

واکسن زنده ضعیف شده و زیر واحد (subunit) علیه RSV در دست تولید هستند و در کارآزمایی‌های بالینی مورد آزمون قرار گرفته‌اند. واکسن زیر واحد RSV برای ایمن‌سازی مادران و سالمندان در حال آزمون و بررسی است. علیه رینوویروس‌ها، واکسنی با مجوز تأیید وجود ندارد؛ زیرا بین سروتیپ‌ها حفاظت

این دارو به واسطه اتصال به یک کانون آب‌گریز (هیدروفوبیک) در پروتئین VP1 و تثبیت پوشش پروتئینی، از آزاد شدن RNA ویروس به داخل سلول پیشگیری می‌کند. pleconaril ترشحات موکوسی و سایر علائم را کاهش می‌دهد و بیشتر برای این کاربردش بررسی شده است. آسیکلوویر و ترکیبات مشابه، داروهای ضدویروس گوانین - آنالوگ هستند که در درمان عفونت‌های هرپس ویروس به کار می‌روند، استوماتیت ناشی از HSV، در افراد مبتلا به ضعف ایمنی با فامسیکلوویر یا والاسیکلوویر درمان می‌شود و در بیماران با کفایت ایمنی نیز در صورتی که ضایعات دهانی شدید بوده و به تغذیه از راه دهان لطمه بزنند، گاهی از این داروها استفاده می‌شود. این ترکیبات برای پیشگیری از عود همه‌گیری‌ها هم استفاده می‌شوند (با نتایج مختلف). آسیکلوویر وریدی، علیه پنومونی ناشی از HSV یا VZV، در بیماران با ضعف ایمنی مؤثر است. گان‌سیکلوویر (که همراه با ایمونوگلوبولین انسانی تجویز می‌شود)، ممکن است در گیرندگان پیوند سلول بنیادی خون‌ساز، مرگ و میر ناشی از پنومونی CMV را کاهش دهد و در سایر بیماران به صورت مونوتراپی به کار رفته است. سیدوفوویر، یک آنالوگ نوکلئوتیدی با فعالیت علیه تعداد زیادی از ویروس‌ها، از جمله آدنووایروس‌ها است. سیدوفوویر وریدی در بیماران با ضعف ایمنی که مبتلا به عفونت آدنووایروسی شدید بوده‌اند، مؤثر بوده است. اما ممکن است سبب نفروتوکسیسیته خطرناک شود.

عوارض: عفونت‌های همزمان

در مناطق معتدل، به دلیل همپوشی در فصل زمستان ویروس‌ها، عفونت همزمان با دو یا چند ویروس می‌تواند اتفاق بیفتد. معمولاً در مطالعات دقیق که برای جداسازی ویروس از تکنیک‌های کشت سلولی استفاده می‌کنند، در ۵۱۰٪ از موارد، دو یا چند ویروس از ترشحات تنفسی بیماران مبتلا به بیماری تنفسی حاد (از سایر جهات سالم)، جدا می‌شود. شواهد کمی وجود دارد که در جریان این عفونت‌های همزمان، بیماری شدیدتری رخ می‌دهد یا نه. در دو آزمون مولکولی (معمولاً RT-PCR برای RNA ویروس‌ها)، بروز نتایج مثبت نسبت به نتایج کشت سلولی بالاتر از انتظار بود، علت این امر همانطور که عنوان شد این است که پس از اینکه ریزش ویروس عفونت‌زا به پایان رسید، آزمون‌های مولکولی برای یک دوره طولانی مثبت می‌مانند.

نشستن و ویروس در راه هوایی میزبان آسیب‌پذیر، اثر می‌گذارد. مواجهه مستقیم با آئروسول‌های درشت (مانند قرار گرفتن در معرض سرفه یا عطسه در فاصله نزدیک تا ۳ فوت^۱) سبب مقداری انتقال می‌شود. ذرات کوچک می‌توانند برای مدت طولانی در هوا معلق بمانند؛ به عنوان مثال ذراتی تا حدود ۱ میکرومتر، می‌توانند ساعت‌ها معلق بمانند. با این وجود، به‌طور کلی ویروس‌های تنفسی کمی به واسطه آئروسول‌های کوچک منتقل می‌شوند. در مراکز بهداشتی - درمانی محافظت در برابر انتقال با اجرای مناسب اقدامات پیشگیرانه ثابت شده و وفاداری به آنها حاصل می‌شود.

احتیاط‌های استاندارد و تماسی احتیاط‌های

استاندارد، سطح پایه‌ای از کنترل عفونت است که در مراقبت از همه بیماران و در تمام اوقات به کار می‌رود. این اقدامات خطر انتقال ویروس‌ها را از ترشحات مجاری تنفسی و غشاءهای مخاطی کاهش می‌دهد. احتیاط‌های تماسی (سطح دوم اقدامات)، در صورت امکان، نیازمند اتاق اختصاصی برای بیمار است و همچنین استفاده از وسایل محافظتی اضافی برای کارکنان، مانند پوشیدن دستکش تمیز غیراستریل در صورت تماس دست با بیمار یا ترشحات او. در صورتی که احتمال تماس با ترشحات بیمار وجود داشته باشد، کارکنان باید برای محافظت از پوست و لباس خود از گان‌های غیراستریل مقاوم در برابر مایع استفاده کنند و هر گان را تنها برای مراقبت از یک بیمار به کار برند. ماسک صورت زمانی به کار می‌رود که امکان تماس مستقیم با ترشحات تنفسی وجود دارد. در صورت احتمال پاشیدن ترشحات تنفسی، حفاظت از چشم با زدن عینک‌های محافظ یا محافظ‌های صورت انجام می‌گیرد. باید همیشه پس از تماس با هر بیمار، بهداشت مناسب دست‌ها انجام شود، یعنی شستن دست‌ها به مدت ۲۰ ثانیه با آب گرم و صابون یا تمیز کردن آنها با محلول‌هایی که پایه الکلی دارند (hand rub). ارائه‌دهندگان خدمات بهداشتی - درمانی باید تلاش کنند تا از آلودگی لباس‌شان و انتقال میکرو ارگانیسم‌ها به سایر بیماران، محیط یا سطوح خودداری کنند.

احتیاط‌ها در رابطه با قطرات^۲ قطرات درشت به هنگام عطسه و سرفه و در جریان انجام بعضی اقدامات پزشکی مانند

مقطعی^۱ وجود ندارد یا خیلی کم است و این امر برای تهیه واکسنی که بیش از ۱۰۰ سروتیپ را پوشش دهد، یک چالش است. تلاش برای تهیه واکسن علیه کروناویروس فصلی، در مرحله پیش بالینی قرار دارد.

■ محافظت غیرفعال با ایمنی درمانی

Palivizumab، یک آنتی‌بادی تک دودمانی انسانی شده موش، علیه پروتئین F در ویروس RSV است. این آنتی‌بادی برای پیشگیری از بستری در شیرخواران پرخطر مبتلا به RSV مجوز گرفته و در نیم یا بیش از نیمی از آنها مؤثر بوده است. گزارش‌هایی از درمان تجربی افراد مبتلا به RSV (هم با کفایت ایمنی و هم با ضعف ایمنی) وجود دارد، اما کارایی آن به اثبات نرسیده است. آنتی‌بادی‌های نسل جدید که قدرت بیشتر و نیمه عمر طولانی (حدود ۹۰ روز) دارند، در دست آزمایش هستند. در ۲۰۱۹، FDA اعتبار جهت پیشرفت درمان برای نسل بعدی بالقوه آنتی‌بادی مونوکلونال RSV را اعطا نمود - MEDI8897. این اعتباربخشی بر پایه آنالیز اولیه مطلوب کارآزمایی فاز 2B بود که ایمنی و کارایی این آنتی‌بادی مونوکلونال انسان خنثی‌کننده RSV را نشان داد.

■ فرایندهای جداسازی، تجهیزات محافظتی

برای کارکنان و شستشوی دست

اکثر ویروس‌های تنفسی به واسطه تماس مستقیم گسترش می‌یابند، یعنی تماس سطح بدن یا سطح بدن و انتقال فیزیکی میکروارگانیسم بین یک فرد آسیب‌پذیر و یک فرد آلوده. بهداشت ضعیف دست‌ها احتمالاً شایع‌ترین علت انتقال ویروس از راه تماس است که اغلب در خانواده، مدرسه و محل کار اتفاق می‌افتد. انتقال بین کارکنان بخش درمان و بیماران هم در صورتی که شستشوی دست به خوبی انجام نشود، در این انتقال سهیم است. اشیاء بی‌جان (اشیاء یا موادی که قادر به حمل ارگانیسم‌های عفونی هستند)، مانند وسایل، استوسکوپ و سایر اشیاء در مراکز درمانی هم به انتقال کمک می‌کنند. انتقال از راه هوا توسط ذره کوچک هم اتفاق می‌افتد اما احتمالاً برای اغلب ویروس‌های تنفسی، راه انتقال اصلی نیست. اندازه ذره روی اپیدمیولوژی عوامل بیماری‌زای هوایی اثرگذار است. ترکیب و پراکندگی ذرات تولید شده از نظر اندازه، روی دوام تعلیق عوامل عفونت‌زا در هوا، مسافتی که آنها می‌توانند انتقال پیدا کنند، مدت زمانی که ویروس در طی آن عفونی باقی می‌ماند و محل

1- Cross- protection

۲- واحد اندازه‌گیری، برابر با ۳۰/۴۸ سانتی‌متر

3- Droplet

ساکشن راه هوایی در بخش مراقبت‌های ویژه یا برونکوسکوپی تولید می‌شود. این قطرات ممکن است حاوی ویروس باشند، اما معمولاً بردشان حدود ۳ فوت است. انتقال قطرات درشت هنگامی اتفاق می‌افتد که آنها روی مخاط بینی یا ملتحمه بنشینند. در این موارد، کارکنان باید احتیاط‌های مربوط به قطرات را برای پیشگیری از انتقال انجام دهند. آنها باید در تماس‌های نزدیک (در فاصله ۳ فوت از بیمار) ماسک صورت (مانند ماسک‌های جراحی) بزنند. بیماران نیز باید هنگامی که از اتاق معاینه خارج می‌شوند، ماسک صورت بزنند و از تماس نزدیک با بیماران دیگر پرهیز کنند.

احتیاط‌های هوایی هسته‌های قطرات هوایی (ذرات ۵ میکرومتر یا کمتر) یا قطرات بخار شده حاوی ویروس که می‌توانند برای مدت طولانی در هوا معلق باقی بمانند، عامل انتقال از راه هوا هستند. ویروس‌های خاصی که از راه هوایی منتقل می‌شوند، توسط میزبان حساس استنشاق می‌شوند. این انتقال بسته به عوامل محیطی مانند دما و تهویه در همان اتاق یا از یک فاصله زیاد از بیمار اتفاق می‌افتد. ویروس‌هایی که به این طریق منتقل می‌شوند، SARS-CoV، ویروس سرخک و VZV هستند. بیمارانی که به این عفونت‌ها مبتلا هستند، باید تحت حفاظت تنفسی فردی، تهویه ویژه و جابجایی هوا قرار گیرند. ارائه‌دهندگان خدمت نیز باید یک ماسک N95 با اندازه مناسب بزنند و هر ساله آن را تجدید کنند. در بعضی موارد، ماسک‌های پر قدرت تصفیه‌کننده هوا (PAPRs) به کار می‌رود. بیمار باید در یک اتاق جداگانه که مخصوص عفونت‌های منتقله از راه هوا است، نگهداری شود. اتاقی با فشار منفی که در هر ساعت حداقل ۶ بار تعویض هوا دارد و هوا را از طریق تصفیه مخصوص هوا با کارایی بالا (HEPA)^۱ یا مستقیماً به خارج تخلیه می‌کند.

ملاحظات جهانی

■ ویروس‌های HENDRA و NIPAH

این پارامیکسوویروس‌های نوظهور که در جنس جدید خودشان (هنی پاوروس) دسته‌بندی شده‌اند ممکن است در وضعیت معمولی پاتوژن تنفسی نباشند، اما احتمالاً انسان را از راه تنفسی آلوده می‌کنند. ویروس Nipah، ویروس زئونوتیکی است که به تازگی شناسایی شده و به دلیل اینکه اولین بار در سال ۱۹۹۹ در مالزی شناسایی شد، به این نام خوانده شد. این ویروس سبب بیماری در انسان‌هایی می‌شود که با حیوانات آلوده تماس داشته‌اند. ویروس Hendra (قبلاً موریلی ویروس اسی نامیده

می‌شد)، خویشاوند نزدیک دیگری است که یک پارامیکسوویروس زئونوتیک بوده و اولین بار در ۱۹۹۴ در استرالیا جدا شده است. این ویروس‌ها تنها همه‌گیری‌های معدودی را سبب شده‌اند، اما توانایی آنها در آلوده کردن حلیف وسیعی از میزبان‌ها و ایجاد مرگ و میر بالا، نگرانی‌هایی را برای آینده ایجاد کرده است. میزبان طبیعی این ویروس‌ها تصور می‌شود گونه‌های خاصی از خفاش (fruit bat)، ساکن استرالیا و اقیانوس آرام باشد. ممکن است در عفونت با ویروس Nipah، خوک، میزبان واسطه انتقال به انسان و در عفونت با Hendra، اسب این میزبان باشد. اگرچه شیوه انتقال عفونت از حیوانات به انسان معلوم نیست، احتمالاً تلقیح ذرات آلوده به داخل مجاری تنفسی در این امر نقش دارد. معمولاً تظاهرات بالینی به صورت یک سندرم شبه آنفلوآنزا (شامل بیماری تنفسی) است که به سمت انسفالیت پیشرفت می‌کند و در حدود نیمی از موارد شناسایی شده، سبب مرگ می‌شود.

■ بونیایوریده: هانتاویروس

همه‌گیری‌های متناوب عفونت هانتاویروس در آمریکای جنوبی اتفاق می‌افتد و سبب عفونت ریوی شدید می‌شود: HPS^۲. علاوه بر این، بیش از ۴۰۰ مورد HPS، در ایالات متحده گزارش شده است. اولین بار، بیماری در طی یک همه‌گیری در سال ۱۹۹۳ شناسایی شد. حدود یک سوم موارد شناسایی شده، منجر به مرگ شد. چهار همه‌گیری در چهار گوشه به خوبی شناخته شده است (در تقاطع گوشه شمال غربی نیومکزیکو، گوشه شمال شرقی آریزونا، گوشه جنوب شرقی Utah و گوشه جنوب غربی کلرادو)؛ با این حال، مواردی از کلی ۳۲ ایالت نیز در حال حاضر گزارش شده است. بیماران مبتلا به HPS معمولاً با بیماری شبه آنفلوآنزا که شامل تب است، مراجعه می‌کنند. یافته‌ها در معاینه فیزیکی غیراختصاصی بوده و اغلب تنها شامل تب، تنفس تند و ضربان قلب بالا است. علاوه بر علائم تنفسی، درد شکم نیز شایع است. تشخیص اغلب تا شدید شدن بیماری به تأخیر می‌افتد، که در این مرحله ممکن است برای حمایت تنفسی نیاز به لوله‌گذاری و تهویه مکانیکی باشد.

خلاصه

ویروس‌ها علت اصلی و مهم عفونت حاد در مجاری تنفسی

۱- high- efficiency particulate air

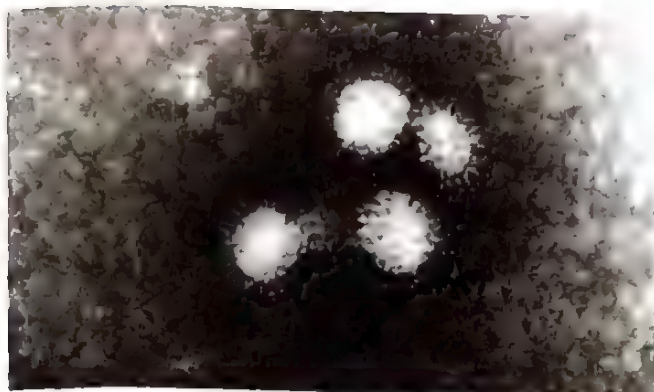
۲- سندرم هانتاویروس ریوی

- FALSERY AR et al: Bacterial complications of respiratory tract viral illness. A comprehensive evaluation. *J Infect Dis* 208:432, 2013.
- HENDRICK AM et al: The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States. *Arch Intern Med* 163:487, 2013.
- FRY AM et al: Seasonal trends of human paramfluenza viral infections, United States, 1990-2004. *Clin Infect Dis* 43:1016, 2006.
- INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA: Guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. Available at <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>. Published April 11, 2020. Updated April 14, 2021. Accessed May 9, 2021.
- IULIANO AD et al: Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: A modelling study. *Lancet* 391:1285, 2018.
- JOHNSTON SL et al: The relationship between upper respiratory infections and hospital admissions for asthma. A time-trend analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 154:654, 1996.
- MCMICHAEL TM et al: COVID-19 in a long-term care facility - King County, Washington, February 27-March 9, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 69:339, 2020.
- MONTO AS, CAVALLARO JJ: The Tecumseh study of respiratory illness. II. Patterns of occurrence of infection with respiratory pathogens, *Am J Epidemiol* 94:280, 1971. 1969-1965.
- NATIONAL HEALTH SERVICE ENGLAND: Coronavirus guidance for clinicians and NHS managers. Available at <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/>. Accessed May 9, 2021.
- NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH: COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Updated April Accessed May 9, 2021. 23, 2021.
- SEGALOFF HE et al: The impact of obesity and

تحتانی، در اغلب جوامع هستند. ویروس آنفلوانزا و RSV شایع‌ترین عوامل بیماری‌زا هستند؛ دلیل اکثر عفونت‌های تنفسی ویروسی دیگر (موارد حاد)، PIV3، hMPV و رینوویروس‌ها هستند. عفونت در بزرگسالانی که از سایر جهات سالمند، معمولاً سبب ایمنی نسبی به این عوامل و محافظت در برابر ابتلا به بیماری شدید در مجاری تنفسی تحتانی می‌شود. اما عفونت مجدد با درگیری مجاری تنفسی فوقانی، در سرتاسر زندگی معمول است. جمعیت‌های خاصی مانند بیماران مبتلا به ضعف ایمنی، سالمندان ضعیف ساکن در آسایشگاه‌ها و مبتلایان به COPD، در معرض بیشترین خطر برای ابتلا به بیماری شدید هستند.

■ برای مطالعه بیشتر

- ARONS MM et al: Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. *N Engl J Med* 382:2081, 2020.
- BEARD KR et al: Treatment of influenza with neuraminidase inhibitors. *Curr Opin Infect Dis* 31:51, 2018.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Infection control guidance. Available at <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control-recommendations.html>. Updated February 23, 2021. Accessed May 9, 2021.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Updated healthcare infection prevention and control recommendations in response to COVID-19 vaccination. Available at <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control-after-vaccination.html>. Updated April 27, 2021. Accessed May 9, 2021.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Interim clinical considerations for use of mRNA COVID-19 vaccines currently authorized in the United States. Available at <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html>. Accessed January 7, 2021.
- DIAZ-DECARO JD et al: Critical evaluation of FDA-approved respiratory multiplex assays for public health surveillance. *Expert Rev Mol Diagn* 18:631, 2018.



شکل ۱-۲۰۰ الکترون میکروگراف ویروس آنفلوآنزای A (x ۴۰۰۰۰).

پوشش^۱ لیپیدی و میخ‌های (خارهای) واضح و برجسته‌ای هستند که از دو گلیکوپروتئین سطحی، به نام‌های هم‌آگلوتنینین (H) و نورآمینیداز (N)، تشکیل شده‌اند (شکل ۱-۲۰۰). هم‌آگلوتنینین به صورت پروتئین اتصال‌ی ویروس عمل می‌کند و به گیرنده‌های اسید سیالیک موجود بر سلول‌های پوشاننده‌ی اپی‌تلیوم سطحی مجاری تنفسی اتصال می‌یابد. نورآمینیداز ویروس را از غشای سلول جدا می‌کند و بدین‌ترتیب موجب رهایی آن از سلول و پیش‌گیری از تجمع خودانگیخته‌ی ویروس‌ها می‌شود. ویروس‌های آنفلوآنزای A دارای هشت تکه RNA تک‌ رشته‌ای منفی - سو^۲ در ژنوم‌شان برای کُد کردن هم‌آگلوتنینین و نورآمینیداز و نیز ژن‌های داخلی شامل ژن‌های پلی‌مراز، ماتریکس، نوکلئوپروتئین و غیر ساختمانی هستند. ساختار قطعه قطعه‌ی ژنوم امکان بازترکیبی^۳ ژن‌ها را فراهم می‌کند؛ بُزردن یک دسته ورق همتای این پدیده است. فرآیند بازترکیبی هنگامی روی می‌دهد که یک سلول واحد توسط دو سویه‌ی^۴ متفاوت آلوده شده باشد.

از میان ویروس‌های آنفلوآنزا، ویروس‌های A به چند دلیل از بیش‌ترین میزان اهمیت برخوردارند: (۱) شکل‌پذیری ژنوم آنها، که آنها را قادر می‌کند با تغییردهی اپی‌توپ‌های ایمنی‌زای خویش (که به ویژه روی پروتئین سطحی هم‌آگلوتنینین قرار دارند) نسبت به ایمنی (مصونیت) عمومی در جامعه واکنش نشان دهند (تغییر آنتی ژنی)^۵؛ (۲) قطعه قطعه بودن ژنوم آنها، که به ژن‌های کدکننده‌ی پروتئین‌های سطحی و داخلی هر دو امکان می‌دهد میان واریان‌های [گوناگون] آنفلوآنزای A

timely antiviral administration on severe influenza outcomes among hospitalized adults. *J Med Virol* 90:212, 2018.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION: Emergency use authorization. Available at <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization#info> MedDev. Accessed May 9, 2021.

WANG D et al: Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 323:1061, 2020.

WILLIAMS JV et al: Human metapneumovirus infection plays an etiologic role in acute asthma exacerbations requiring hospitalization in adults. *J Infect Dis* 192:1149, 2005.



■ تعریف

اصطلاح آنفلوآنزا به هم یک بیماری تنفسی با تعریف بالینی مشخص همراه با نشانه‌های سیستمیک تب، احساس کسالت و درد عضلانی و هم نام ارتومیکزوویروس‌هایی اشاره دارد که موجب این سندرم می‌شوند. گرچه این اصطلاح گاه به صورت عام‌تر برای توصیف هر بیماری تنفسی ویروسی به کار می‌رود، اما بسیاری از ویژگی‌ها آنفلوآنزا را از آن بیماری‌های دیگر متمایز می‌کنند (به‌ویژه نشانه‌های سیستمیک آن، گرایش آن به ایجاد اپیدمی‌های زمستانی حاد و فراگیر در آب و هوای معتدل، و ظرفیت آن در گسترش سریع بر اثر تماس‌های نزدیک). میزان ابتلا و مرگ‌ومیر ناشی از اپیدمی‌های آنفلوآنزا، توسط مرکز کنترل و پیش‌گیری از بیماری (CDC) به دقت در ایالات متحده ثبت می‌شود؛ این مرکز موارد بالینی بیماری شبه آنفلوآنزا، موارد آنفلوآنزایی که با آزمایش ویروس‌شناسی به اثبات رسیده‌اند، و مرگ‌های اضافی ناشی از ترکیب پنومونی و آنفلوآنزا را ثبت می‌کند.

■ عوامل اتیولوژیک

سه ویروس آنفلوآنزا در انسان وجود دارند: A، B و C. این ویروس‌ها دارای شکل حلقوی نامنظم، قطر ۸۰-۱۲۰ nm، و یک

1- envelope

2- negative-sense

3- reassortment: نو ترکیبی، نوچینش

4- strain

5- antigenic drift

مراجعات به واحد فوریت‌ها (اورژانس) و پزشکان مسئول مراقبت‌های اولیه، و افزایش موارد بستری (به‌ویژه در مورد بیماران مسن و مبتلایان به بیماری زمینه‌ای قلبی - ریوی) نشان می‌دهد. این تأثیر غالباً بیش از همه در میان کودکان ملاحظه می‌شود، که نزد آنان ساعات غیبت از مدرسه به سرعت افزایش می‌یابد.

نحوه‌ی انتشار جهانی آنفلوآنزا و گونه‌(های) مسبب بیماری در یک سال خاص، توسط شبکه‌های نظارتی سازمان جهانی بهداشت (WHO) و CDC به دقت ثبت می‌شوند. شدت یک اپیدمی وابسته به انتقال‌پذیری و میزان بیماری‌زایی سویه‌ی ویروسی، استعداد جمعیت [به ابتلا]، سازگاری ویروس با میزبان انسانی، و میزان تطابق آنتی‌ژنی ویروس با واکسن تجویز شده است. هیچ‌یک از این عوامل برای آنفلوآنزای A کاملاً قابل‌پیش‌بینی نیستند.

آنفلوآنزا عمدتاً از طریق قطرات کوچک و بزرگ انتشار می‌یابد؛ روند انتشار قطعاً با سرفه و عطسه که همراه بیماری یافت می‌شوند تشدید می‌شود. درون خانواده‌ها، بیماری غالباً از یک کودک در سنین مدرسه یا پیش از آن آغاز می‌شود.

در ایالات متحده گردش ویروس آنفلوآنزا در سه ماهه اول ۲۰۲۰ طی ۲ هفته پس از اعلام وضعیت اضطراری COVID-19 و استفاده گسترده از موارد محدود کتنده جامعه و محدودیت‌های مسافرتی به شدت کاهش یافت. کاهش در سایر کشورهای نیمکره شمالی و مناطق گرمسیری رخ داد. در ۲۰۲۰، آب و هوای معتدل نیمکره جنوبی تقریباً هیچ گردش از آنفلوآنزا را نداشت. فعالیت آنفلوآنزا در آغاز فصل ۲۰۲۱-۲۰۲۰ نیمکره شمالی همچنان در سطوح پایین باقی ماند. در حالی که تغییرات در رفتار جستجوی مراقبت‌های بهداشتی و اولویت‌های آزمایش در طول همه‌گیری ممکن است کمک کرده باشد، چنین کاهش‌هایی در تشخیص آنفلوآنزا حتی در مناطقی که تست‌ها ادامه داشتند یا افزایش یافته بودند نیز مورد توجه بود، که دلالت بر اقدامات محدودکننده جامعه به عنوان محتمل‌ترین دلیل می‌کند.

ویروس‌های آنفلوآنزای A هنگامی که یک جابجایی عمده از هم‌آگلوتینین و/یا نورآمینیداز رخ می‌دهد، با پیدایش یک سروتیپ جدید از یک مخزن حیوانی یا پرندهای، یک سویه‌ی آنفلوآنزای A از قابلیت ایجاد پاندمی برخوردار می‌شود. در تاریخچه‌ی اخیر آنفلوآنزا، چنین جابجایی‌هایی در ۱۹۱۸ (H1N1)، ۱۹۵۷ (H2N2)، ۱۹۶۸ (H3N2)، ۱۹۷۷ (H1N1) و

بازچینش شوند (جابجایی آنتی‌ژنی)^۱؛ و (۳) تنوع پستانداران و پرندگان مخزن آنها، که در آنها واریان‌های متعدد با ژن‌های مجزای هم‌آگلوتینین و نورآمینیداز همگی وجود دارند، به دلیل کلیه‌ی این عوامل، ویروس آنفلوآنزای A، به‌ویژه پس از یک جابجایی آنتی‌ژنی، می‌تواند موجب یک اپیدمی جهانی (پاندمی)^۲ شود. شدیدترین پاندمی آنفلوآنزای A در دوران معاصر در سال ۱۹۱۸ روی داد؛ حدود ۵۰ میلیون مرگ در سالیان حوالی ۱۹۱۸ به ویروس جنایت‌پیشه‌ی آنفلوآنزای A H1N1 نسبت داده شدند.

ویروس‌های آنفلوآنزای A برحسب گلیکوپروتئین‌های سطحی (H و N)، مکان جغرافیایی جداسازی، شماره‌ی ردیف در میان ویروس‌های جداسازی‌شده، و سال جداسازی خود به زیرگروه‌هایی تقسیم‌بندی می‌شوند. بدین ترتیب، واکسن آنفلوآنزا برای فصل ۲۰۲۲-۲۰۲۱ در ایالات متحده، برای تأمین مصونیت در برابر ویروس شبه آنفلوآنزای A / ویکتوریا / 2570 / 2019 (H1N1) pdm09 (برای واکسن‌های بر پایه تخم مرغ) یا ویروس شبه آنفلوآنزای A / ویسکانسین / 588 / 2019 (H1N1) Pdm09 (برای واکسن‌های بر پایه سلول و نوترکیب)؛ ویروس شبه آنفلوآنزا / Cambodia / e0826360 / (H3N2) 2020؛ ویروس شبه آنفلوآنزا B / واشنگتن / 02 / 2019 (رده ویکتوریا)؛ و ویروس شبه آنفلوآنزا 2013/3073/Phuket/B (رده‌ی یاماگاتا) - فرموله شد.

■ اپیدمیولوژی

ویروس آنفلوآنزا موجب همه‌گیری در خلال ماه‌های سرد سال می‌شود و بدین ترتیب شیوع فصلی آن در سمت دیگر کره‌ی زمین تصویر آینه‌ای (نقطه‌ی مقابل) وضعیت در نیمکره‌ی شمالی است. گردش سویه‌های ویروس در نیمکره‌ی جنوبی برای تعیین پیشاپیش ترکیب واکسن در نیمکره‌ی شمالی ارزش دارد، و برعکس. این اطلاعات اهمیت دارند، زیرا میزان تغییر آنتی‌ژنی یکی از شاخص‌های تأثیر واکسن است. براساس پیش‌بینی گردش سویه‌ها [در سال پیش رو]، معمولاً دست‌کم یکی از اجزای واکسن باید تغییر داده شود.

یک همه‌گیری معمول در اوایل زمستان آغاز می‌شود و در یک جامعه‌ی خاص ۵-۴ هفته به طول می‌انجامد، اگرچه تأثیر آن بر کل کشور مدت بسیار بیش‌تری طول خواهد کشید. هنگامی که مرگ‌ومیر اضافی (بیش از حد) روی می‌دهد، همه‌گیری آنفلوآنزا اپیدمی نامیده می‌شود. تأثیر آنفلوآنزا خود را به صورت افزایش ساعات غیبت از مدرسه و محل کار، افزایش



جدول ۱-۲. ظهور زیرگونه‌های آنتی‌ژنی ویروس آنفلوآنزای A همراه با بیماری پاندمیک یا اپیدمیک

سالیان	زیرگونه	شدت همه‌گیری
۱۸۸۹-۱۸۹۰	¹ H2N8	پاندمی شدید
۱۹۰۰-۱۹۰۳	¹ H3N8	اپیدمی متوسط
۱۹۱۸-۱۹۱۹	² H1N1 (قبلاً HswN1)	پاندمی شدید
۱۹۳۳-۱۹۳۵	² H1N1 (قبلاً H0N1)	اپیدمی خفیف
۱۹۴۶-۱۹۴۷	H1N1	اپیدمی خفیف
۱۹۵۷-۱۹۵۸	H2N2	پاندمی شدید
۱۹۶۸-۱۹۶۹	H3N2	پاندمی متوسط
۱۹۷۷-۱۹۷۸ ³	H1N1	پاندمی خفیف
۲۰۰۹-۲۰۱۰ ⁴	H1N1	پاندمی

۱- براساس مطالعه‌ی گذشته‌نگر سرولوژیک در افرادی که در خلال آن سالیان زنده مانده‌اند ("سروآرکئولوژی").

۲- هماگلوتینین‌هایی که قبلاً Hsw و H0 نامیده می‌شدند، اکنون به عنوان واریان‌های H1 طبقه‌بندی می‌شوند.

۳- از این زمان تا ۲۰۱۷-۲۰۱۶، ویروس‌های زیرگونه‌های H1N1 و H3N2 سالانه به صورت متناوب (نوبتی) یا همزمان جریان داشته‌اند.

۴- پدیدار شدن یک ویروس نوظهور آنفلوآنزای A/H1N1 موجب این پاندمی شد.

کلیه‌ی اپیدمی‌های سالانه‌ی آنفلوآنزای A در ۵۰ سال گذشته ناشی از سویه‌های H1N1 و/یا H3N2 بوده‌اند. سویه‌های H2N2 در بین سال‌های ۱۹۵۷ و ۱۹۶۸، و سویه‌های H1N1 پیش از این تاریخ (شامل سال ۱۹۱۸) رواج داشتند. با این حال، ویروس‌های بالقوه پاندمیک همچنان پدیدار می‌شوند (عمدتاً در آسیا) و شماره‌ی هماگلوتینین آنان بالاتر است (مثلاً، H5، H6، H7، H8، H9)، که نشانگر برخی از ۱۸ زیرگونه‌ی مجزای H و ۱۱ زیرگونه‌ی مجزای N در مخازن پرنده‌ای هستند. بیشتر موارد این بیماری‌های بالقوه پاندمیک در افرادی روی داده‌اند که تماس مستقیم با پرندگان خانگی داشته یا به بازارهای فروش پرندگان زنده (که در آسیا متداول هستند) سر زده‌اند. مهاجرت پرندگان، علاوه بر سفرهای هوایی افراد آلوده، یکی از مکانیسم‌های گسترش جهانی سریع بیماری است. مشخص نیست که چرا سویه‌های پرنده‌ای با شماره‌ی هماگلوتینین بالاتر از میزان انتقال‌پذیری (سرایت) لازم برای ایجاد بیماری پاندمیک برخوردار نشده‌اند.

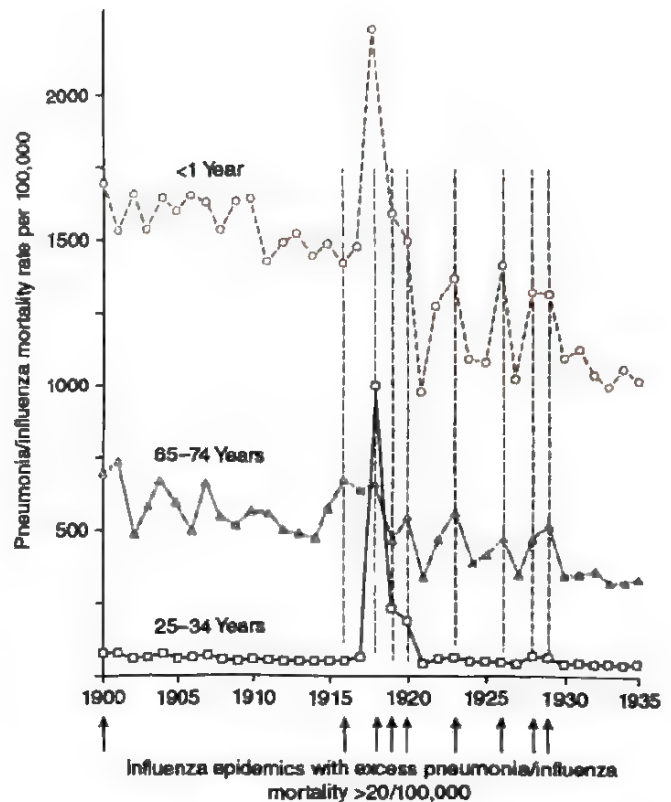
۲۰۰۹ (H1N1pdm) رخ دادند (جدول ۱-۲). براساس سروآرکئولوژی^۱ (آنالیز پروفیل آنتی‌بادی‌های سرم در افراد مسن)، اپیدمی‌هایی که در دهه‌ی ۱۸۹۰ میلادی رخ دادند به ویروس‌های H3N2 و H2N2 نسبت داده شده‌اند. اپیدمی‌های معمول آنفلوآنزا در سراسر تاریخ مکتوب بشر ثبت شده‌اند. در برخی از اپیدمی‌ها، یک گروه سنی جوان بسیار مستعد ابتلا است. این امر در مورد اپیدمی‌های فعلی H1N1 صادق است، زیرا افرادی که پیش از سال ۱۹۶۸ متولد شده‌اند احتمالاً در معرض سویه‌های مشابه ویروس قرار گرفته بوده‌اند و بنابراین نسبت به سویه‌ی فعلی نسبتاً مقاوم هستند. اپیدمی سال ۱۹۱۸ از این نظر قابل توجه بود: افراد با شدیدترین میزان آلودگی شیرخواران و نوجوانان قبلاً سالم بودند؛ گروه اخیر افرادی هستند که معمولاً میزان مرگ‌ومیر آنفلوآنزا در آنان بالا نیست (شکل ۲-۲۰۰۹). اپیدمی ۱۹۱۸ میزان مرگ‌ومیر کلی (ناشی از کلیه‌ی علل) را افزایش داد و شمار مرگ‌های ناشی از آن از کل تلفات جنگ جهانی اول بیشتر بود. با وجود آن‌که توجه ما معطوف به خطر و تأثیر بیماری پاندمیک است، ولی عموماً تصور بر آن است که (به استثنای سال ۱۹۱۸) در مجموع شمار موارد بیماری در خلال اپیدمی‌های سالانه روی هم رفته از پاندمی‌ها بیشتر است.

دارند. برخی از سویه‌های پرنده‌ای (به ویژه سویه‌های H5) در انسان بسیار بیماری‌زا هستند، همان‌گونه که سویه‌ی سال ۱۹۱۸ بود. دلایل میزان بالای بیماری‌زایی برخی از سویه‌های خاص کاملاً مشخص نیستند. اغلب به نظر می‌رسد که بیماری‌زایی و انتقال‌پذیری خصائص ژنتیکی جداگانه‌ای هستند.

پس از سکانس‌برداری (تعیین ترادف) ویروس ۱۹۱۸ که از ریه‌های اجساد دفن‌شده در لایه‌های یخی منجمد قطب شمال بازیابی شده بود، ویروس تحت شرایط به دقت کنترل‌شده‌ی جداسازی از نظر ژنتیکی بازسازی شد. در بررسی‌هایی که روی این ویروس زنده‌ی ۱۹۱۸ در جانوران انجام شدند، هم‌گلوپتینین و ریبونوکلوپروتئین هر دو در میزان بالای همانندسازی [ویروس] همراه با تشدید غیرطبیعی واکنش ایمنی ذاتی (که با پیدایش سیتوکین‌های پیش التهابی مشخص می‌شود) نقش داشتند. شاید این "طوفان سیتوکینی" بهترین توجیه بیماری شدیدی باشد که در پاندمی ۱۹۱۸ در افراد جوان با ایمنی قوی روی داد. سکانس‌برداری نشان داد که ویروس ۱۹۱۸ منشأ پرنده‌ای داشته است. اگرچه ویروس ۱۹۱۸ نخستین بار در اردوگاه‌های نظامی ایالات متحده تشخیص داده شد، اما تأثیر آن نمی‌تواند به آشفتگی ناشی از جنگ نسبت داده شود: بیماری در کشورهایی مانند ایسلند که مستقیماً درگیر جنگ جهانی اول نبودند [تیز] کاملاً ثبت شده است.

نگرانی مشابهی درباره‌ی "طوفان سیتوکینی" برای ویروس‌های H5N1، که نخستین بار در سال ۱۹۹۶ در هونگ‌کونگ ظاهر شدند، پدید آمده است. این ویروس‌ها در افرادی که با پرندگان خانگی تماس مستقیم داشتند بیماری‌زایی بالایی (با میزان مرگ‌ومیر حدود ۵۰٪) از خود نشان دادند، اما میزان انتقال انسان به انسان در آنان اندک بود. به نظر می‌رسد که بیماری‌زایی ناشی از کارکرد نه فقط پروتئین‌های سطحی ویروس بلکه هم‌چنین یک ترکیب ژنی بهینه (شامل کلیه‌ی هشت ژن قطعه‌قطعه‌ی آنفلوآنزا) باشد. با این حال، ویروس‌های H5N1، برخلاف سویه‌ی ۱۹۱۸، تاکنون فقط بیماری تک‌گیر^۲ ایجاد کرده‌اند (همان‌گونه که سایر خوشه‌های محدود یک ویروس به‌شدت بیماری‌زای H7N9 چنین بوده‌اند).

ویروس‌های آنفلوآنزای B و C — ویروس‌های آنفلوآنزای B از نظر ژنتیکی ثابت‌تر (پایدارتر) از ویروس‌های



شکل ۲۰۰-۲ مرگ‌های اضافی ناشی از پنومونی / آنفلوآنزا در ۱۹۵۳-۱۹۰۰، که نشانگر اوج‌های (قله‌های) قابل توجه مرگ در میان شیرخواران خردسال و بزرگسالان جوان (۲۵-۳۴ ساله) در ۱۹۱۸ است.

ویروس‌های آنفلوآنزای پرنده‌ای و خوکی ارتش (تدارکات) کامل ویروس‌های آنفلوآنزا در پرندگان وحشی مهاجر و خانگی یافت می‌شود. تصور می‌شود که سلول‌های اپی‌تلیال مجاری تنفسی خوک می‌توانند به صورت یک "ظرف مخلوط‌کن" عمل و امکان بازترکیبی ژن‌های حاصل از منابع پرنده‌ای و انسانی و بنابراین انتقال ویروس‌های پرنده‌ای به انسان را فراهم کنند. ماهیت گیرنده‌های اسید سیالیک برای هم‌گلوپتینین ویروس آنفلوآنزا تا حدی مسئول آن است که کدام میزبان [برای ابتلا] انتخاب شود. انسان عمدتاً دارای گیرنده‌های α -۲,۶-گالاکتوز است، در حالی که پرندگان گیرنده‌های α -۲,۳-گالاکتوز دارند. خوک‌ها دارای هر دو نوع گیرنده بر روی سلول‌های اپی‌تلیال تنفسی‌شان هستند، و این دلیل نقش فرضی آنها در تسهیل روند بازترکیبی و سازگاری با میزبان در سویه‌های پرنده‌ای برای رشد در انسان است. سویه‌هایی مانند 2009 H1N1pdm (پاندمی) ژن‌هایی از منشأ پرندگان، خوک و انسان



شکل ۳-۲۰۰ هرم اثر بیماری آنفلوآنزا*. مقادیر بالایی این بار تخمینی از فصل آنفلوآنزای ۲۰۱۸-۲۰۱۷ است. این مقادیر اولیه هستند و ممکن است زمانی که داده ها نهایی شوند، تغییر کنند.

اغلب اپیدمی ها بالاترین میزان است. این گروه ها، در رأس فهرست اولویت برای واکسیناسیون و سایر اقدامات پیش گیرانه و درمانی قرار دارند. آنانی که از این افراد مراقبت می کنند و در تماس نزدیک با آنها هستند نیز در اولویت برای اقدامات مربوطه قرار دارند (جدول ۲-۲۰۰).

مرگومیر ناشی از آنفلوآنزا، که به صورت موارد مازاد بر منحنی موج سینوسی مرگ های پنومونی و آنفلوآنزا در خلال سال گزارش می شود، بین ۱۲۰۰۰ تا ۶۱۰۰۰ مرگ سالانه طی دهه گذشته بوده است. اثر دراماتیک پاندمی کووید - ۱۹ بر داده های بیش از حد مرگ و میر پنومونی و آنفلوآنزا از داده های مقایسه ای ۲۰۲۰ با داده های مربوط به سه فصل قبل آشکار است (شکل ۴-۲۰۰). مرگ و میر اطفال مرتبط با آنفلوآنزا براساس تأیید آزمایشگاه است تا تخمین های مدل سازی. طی فصول آنفلوآنزای ۲۰۱۵ تا ۲۰۲۰، حدود ۹۵ تا ۱۹۵ کودک سالانه از بیماری آنفلوآنزا فوت کرده اند.

■ بیماری زایی و مصونیت

در سطح سلولی، ویروس آنفلوآنزا به گیرنده های اسید سیالیک اتصال می یابد و از طریق روند آندوسیتوز با میانجی گری گیرنده^۱ وارد سلول اپی تلیال می شود. ویروس سپس وارد یک آندوزوم می شود، و در آنجا فرآیند اسیدی شدن روند تجزیه ی پروتئولیتیک همگلوتنین را پیش می برد و یک حوزه ی اتصالی^۲ را در معرض قرار می دهد. در این مرحله ی تجزیه ای، همگلوتنین آنفلوآنزا دستخوش یک سازمان دهی مجدد ساختمانی شدید می شود. تجزیه ی همگلوتنین ممکن است یکی از عواملی باشد که رشد ویروس را به سلول های اپی تلیال محدود می کنند، زیرا برای رخ دادن این فرآیند یک پروتئاز منحصر به فرد در محیط تنفسی مورد نیاز است. حوزه ی اتصالی به RNA ویروسی امکان می دهد وارد سیتوپلاسم شود. نوکلئوپروتئین به درون هسته سلول انتقال می یابد، و در آنجا روندهای نسخه برداری به یک RNA مثبت - سو^۳ و همانندسازی رخ می دهند. پروتئین های ویروسی سپس در سطح رأسی سلول آلوده مونتاژ می شوند و پس از ورود به درون غشای سلول از غشاء به درون محیط مخاطی برمی گردند (جوانه می زنند). عفونت آنفلوآنزا از طریق آئروسول های ویروسی در مجاری

آنفلوآنزای A و اساساً با عفونت انسانی مرتبط هستند. دو رده از آنفلوآنزای B در عرض ۴۰ سال گذشته جریان داشته اند (ویروس های شبه B/ یا ماگاتا و شبه B/ ویکتوریا)، و پیش بینی این که در یک سال خاص کدام سویه غالب خواهد بود بسیار دشوار است. این مسئله موجب شده است که نمایندگانی از هر دو رده ی آنفلوآنزای B به اضافه ی ویروس های آنفلوآنزای A/H1N1 و H3N2 در یک واکسن چهار ظرفیتی گنجانده شوند. ویروس های آنفلوآنزای C موجب بیماری متناوب خفیفی می شوند و توجه اندکی را به سوی خویش معطوف کرده اند. از سال ۲۰۰۰ به بعد، این ویروس ها موضوع کمتر از ۱۰ مقاله در سال بوده اند.

میزان ابتلا و مرگومیر ناشی از آنفلوآنزا و ویروس
آنفلوآنزا افراد تمامی سنین را آلوده می کند و متجر به بیماری خفیف تا شدید و حتی مرگ در برخی موارد می شود. اثر آنفلوآنزا از سالی به سال دیگر بسیار متغیر است و می تواند به صورت هرم بیماری، ویزیت های پزشکی، بستری در بیمارستان و مرگ به تصویر کشیده شود (شکل ۳-۲۰۰). میزان عفونت در بین کودکان بالاترین میزان است و عوارض و بستری شدن در بیمارستان ناشی از آنفلوآنزای فصلی در بین گروه های پرخطر خاص طی

1- receptor-mediated endocytosis

2- fusion domain: جوش خوردگی

3- positive-sense RNA

جدول ۲-۲۰. گروه‌های پرخطر که باید در اولویت بالای مصون‌سازی و درمان آنفلوآنزا قرار گیرند^۱

گروه‌های پرخطر

کودکان ۵۹-۶ ماهه

بزرگسالان ۵۰ سال و بالاتر

اشخاص مبتلا به اختلالات مزمن ریوی (شامل آسم)، قلبی - عروقی (به جز هیپرتانسیون منفرد)، کلیوی، کبدی، عصبی، خونی، یا متابولیک (شامل دیابت قندی)

اشخاص مبتلا به اختلال ایمنی (به هر علت، شامل دارو یا عفونت HIV)

زنانی که در خلال فصل آنفلوآنزا آبستن هستند یا قصد آن را دارند

کودکان و نوجوانان (۶ ماهه تا ۱۸ ساله) که در حال دریافت داروهای حاوی آسپیرین یا سالیسیلات هستند و ممکن است در خطر سندرم ری قرار داشته باشند

کارکنان مراکز پرستاری و سایر مراکز مراقبت درازمدت (از بیمار)

هندی آمریکایی / بومیان آلاسکا

بیماران به شدت چاق ($BMI \leq 40$)

تماس‌یابندگان و مراقبین

مراقبین و تماس‌یابندگان در معرض خطر: کارکنان مراقبت‌های بهداشتی در مراکز سرپایی و بستری که پتانسیل تماس با بیماران یا مواد عفونی را دارند، کارکنان مراکز فوریت‌های پزشکی (اورژانس)، پرسنل بخش اوتوپسی، کارکنان مراکز پرستاری و مراکز مراقبت درازمدت که با بیماران یا ساکنین آنجا تماس دارند، و کارآموزان این مشاغل که با بیماران تماس دارند

مراقبین کودکان ۵۹ ماهه و کمتر (یعنی > 5 سال) (بویژه تماس‌یابندگان با شیرخواران زیر ۶ ماه) و بزرگسالان ۵۰ سال و بالاتر و کسانی که با آنها تماس خانگی دارند

مراقبین اشخاص موجود در گروه‌های پرخطر و کسانی که با آنها تماس خانگی دارند (از جمله کودکان)

۱- این فهرست براساس سلسله مراتب اهمیت تهیه نشده است. منبع: چکیده‌ی توصیه‌های ۲۰۲۱-۲۰۲۰ در مرکز کنترل و پیش‌گیری از بیماری‌ها برای واکسن آنفلوآنزا.

تنفسی فوقانی آغاز می‌شود. سلول‌های آلوده به ویروس آنفلوآنزا عمدتاً سلول‌های مزک‌دار مجاری تنفسی هستند. برهنه شدن اپی‌تلیوم سطحی احتمالاً مسئول پیدایش بخش اعظم نشانه‌های بیماری است و می‌تواند زمینه‌ساز عفونت‌های باکتریایی ثانویه باشد. نشانه‌ها پس از یک دوره‌ی نهفتگی آغاز می‌شوند که برای بیماری ویروسی بسیار کوتاه است: ۷۲-۴۸ ساعت. عفونت به ریه‌ها گسترش می‌یابد، اما حتی در آنجا نیز محدود به لایه‌ی اپی‌تلیال باقی می‌ماند.

[عفونت] ویروس آنفلوآنزا با نشانه‌های سیستمیک تب، احساس کسالت و درد عضلانی همراه است. تصور می‌شود که این تظاهرات ناشی از سیتوکین‌ها باشند، و تولید بیش از حد سیتوکین در سمیت حاد H5N1 و سایر ویروس‌های به شدت بیماری‌زای آنفلوآنزا دخیل دانسته شده است.

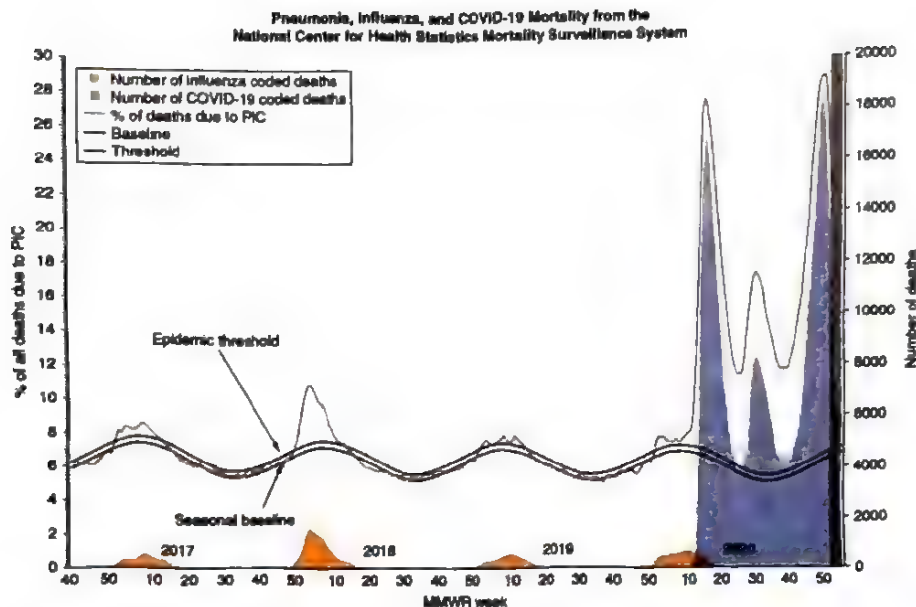
پاسخ ایمنی نسبت به ویروس آنفلوآنزا در سطوح سیستمیک و مخاطی روی می‌دهد و شامل سلول‌های T و B هر دو است. پاسخ‌های سلول B عمدتاً معطوف به اپی‌توپ‌های آنتی‌ژنی موجود بر دو گلیکوپروتئین سطحی (یعنی هم‌گلوتینین و نورآمینیداز) هستند. در سطح ساختمانی، چهار اپی‌توپ شناخته‌شده‌ی روی هم‌گلوتینین عمدتاً محدود به سر گروه پروتئین هستند و مجموعاً اهداف آنتی‌بادی‌های مهار هم‌گلوتیناسیون (HAI)^۱ را تشکیل می‌دهند. آنتی‌بادی‌های HAI و خنثی‌ساز به شدت [با بیماری] همبسته‌اند؛ میزان آنتی‌بادی HAI به عنوان مقیاسی از استعداد به عفونت بالینی و، بنابراین، حفاظت ناشی از واکسن مورد استفاده قرار می‌گیرد. در یک کودک یا بزرگسال که قبلاً واکسینه نشده یا نزد وی یک سویه‌ی مشخصاً جدید ظهور کرده است، [سطح] آنتی‌بادی HAI سرم نماینده‌ی حفاظت (مصونیت) است. با این حال، در افراد واجد مصونیت ناشی از واکسن و طبیعی هر دو، پیش‌بینی تأثیر حفاظتی واکسن براساس آنتی‌بادی HAI سرم دشوارتر است.

هم‌اکنون پژوهش‌های فراوانی درباره‌ی نقش القایی و حفاظتی آنتی‌بادی‌های عموماً خنثی‌سازی در حال انجامند که مناطقی بر روی پایه‌ی هم‌گلوتینین را تشخیص می‌دهند که از نظر آنتی‌ژن کمتر متغیر هستند^۲. نتایج این بررسی‌ها مبحث واکسن جهانی آنفلوآنزا را مطرح کرده‌اند، اگرچه چنین واکسنی هنوز در طب بالینی در دسترس نیست.

نقش ایمنی [با میانجی‌گری] سلول T، که عمدتاً

1- hemagglutination inhibition

۲- یعنی تغییرپذیری (جابجایی) آنتی‌ژنی کمتری از خود نشان می‌دهند - مترجم.



شکل ۴-۲۰۰ میزان مرگومیر منسوب به آنفلوآنزا، پنومونی و COVID-19. گزارش هفتگی میزان ابتلا و مرگومیر؛ PIC، پنومونی، آنفلوآنزا، COVID-19.

ویروسی هستند که ۴۵ سال پیش جریان داشت، اما تصویری نمونه از آنفلوآنزای امروزی را نشان می‌دهند به جز آن‌که تحریک‌پذیری در کودکان خردسال در بزرگسالان به صورت اختصاصی‌تر به شکل احساس کسالت، میالژی و سردرد بروز می‌کند (جدول ۳-۲۰۰).

نشانه‌های تنفسی، به ویژه سرفهٔ راجعه، پس از ۲-۵ روز از نشانه‌های سیستمیک هنوز باقی می‌مانند. پس از رفع عفونت مدتی طول می‌کشد تا بیمار به سطح فعالیت طبیعی‌اش برگردد. پس از آنفلوآنزای حاد کاهشی پایدار در کارکرد ریوی پدید می‌آید. اشخاصی که به ورزش منظم روزمره می‌پرداخته‌اند (مثلاً، دوندگان)، متوجه کاهشی در سطح فعالیت‌شان نسبت به قبل می‌شوند که معمولاً یک ماه یا بیشتر طول می‌کشد. در افراد مسن تظاهرات تنفسی ممکن است از وضوح کمتری برخوردار باشند، اما اغلب کاهشی در میزان پایه‌ی فعالیت و اشتها یافت می‌شود.

در معاینه‌ی فیزیکی، بیمار مبتلا به آنفلوآنزا ناخوش و زکام‌دار^۱ به نظر می‌رسد و تعریق، سرفه، کونژنکتیویت غیرچرکی و قرمزی منتشر حلق نزد وی یافت می‌شوند. با درگیری تنفسی تحتانی، معاینه‌ی ریه معمولاً نشانگر رال‌های پراکنده‌ی غیرمتمرکز، خُرناس^۲ و خس‌خس^۳ است. یافته‌های

ای‌توپ‌های پروتئین‌های داخلی را تشخیص می‌دهد، در انسان همچنان نامشخص است. با این حال، تصور می‌شود که ایمنی سلول T در پاکسازی عفونت آنفلوآنزا که ۱۰-۸ روز پس از برخورد به صورت کاملاً تکرارپذیر رخ می‌دهد، نقش داشته باشد. در حفاظت در برابر کسب عفونت نیز نقشی برای سلول‌های T پیشنهاد شده است.

■ تظاهرات بالینی

آنفلوآنزا عمدتاً یک بیماری تنفسی است که موجب رینوره، گلودرد، سرفه یا احتقان بینی می‌شود. بیماری شروعی ناگهانی دارد و از نظر اپیدمیولوژیک با تماس نزدیک با اشخاصی که نشانه‌های مشابه دارند و نیز با بیماری تنفسی در سطح جامعه (بیماری فراگیر) مرتبط است. آنچه آنفلوآنزا را از سایر بیماری‌های تنفسی ویروسی متمایز می‌کند شدت تب، لرز، خستگی، درد عضلانی (میالژی) و احساس کسالت همراه بیماری است. SARS-CoV-2 یک ویروس تنفسی استثنایی است که دارای جزء سیستمیک قابل توجهی نیز می‌باشد (فصل ۱۹۹). نشانه‌های آنفلوآنزا معمولاً در عرض ۷۲-۴۸ ساعت پس از برخورد [یا ویروس] آغاز می‌شوند. مجموعه نشانه‌های ناشی از یک سویه‌ی ویروسی H3N2 (A/Port Chalmers 1/73) به صورت آینده‌نگر در کودکان خردسال سرونگاتیو مورد بررسی قرار گرفت. اگرچه این داده‌ها مربوط به کودکان و یک سویه‌ی

۱- rhemy: زلزله‌دار، دارای ریش [ترشحات]، سرماخورده.

۲- rhoncus

شایع‌ترین عارضه‌ی آنفلوآنزا است. پنومونی در آنفلوآنزا می‌تواند پنومونی ویروسی آنفلوآنزایی اولیه، پنومونی باکتریایی ثانویه، یا آمیزه‌ی پنومونی ویروسی و باکتریایی باشد. پنومونی ویروسی اولیه با تنگی نفس فزاینده، تب پایدار و، در موارد شدیدتر، سیانوز مشخص می‌شود. پنومونی آنفلوآنزایی اولیه در پاندمی ۱۹۱۸ معمول و متداول بود و با ویروس H5N1 نیز رخ می‌دهد (همان‌گونه که ابتدا در سال ۱۹۹۷ در هونگ‌کونگ توصیف شد). در آسیب‌شناسی، یک واکنش التهابی شدید در تیغه‌های آلوئولی دیده می‌شود که مشخصه‌ی آن ارتشاح متوسیت‌ها، لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها همراه با شمار متغیری از نوتروفیل‌ها است. تخریب و خون‌ریزی در اپی‌تلیوم تنفسی دیده می‌شوند. میزان زیادی از ویروس را می‌توان از ریه‌ها بیرون کشید.

در پنومونی باکتریایی ثانویه یا آمیزه‌ی پنومونی ویروسی و باکتریایی بیماری می‌تواند دومرحله‌ای باشد، به گونه‌ای که به دنبال شواهد بهبود بیماری آنفلوآنزایی اولیه تب و نشانه‌های ریوی بازگشت پیدا کنند. یافته‌های متمرکز ممکن است در معاینه‌ی ریه و/یا رادیوگرافی تشخیص داده شوند. پیدایش عفونت باکتریایی ثانویه عجیب نیست، زیرا آنفلوآنزا با از میان بردن اپی‌تلیوم راه‌های هوایی و مختل کردن کارکرد مژک‌ها امکان آلودگی باکتریایی را فراهم می‌کند. یک مکانیسم پیشنهادشده‌ی دیگر برای تقویت [رشد] باکتریایی / ویروسی تولید پروتئازها توسط استافیلوکوک و پseudomonas است؛ مواد اخیر روند تجزیه‌ی هم‌آگلوتینین آنفلوآنزا را تشدید و بدین ترتیب همانندسازی ویروسی را تسهیل می‌کنند. خطر بیماری باکتریایی ثانویه در بیماران مسن و مبتلایان به بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) از همه بیشتر است.

برخی از سویه‌های آنفلوآنزا موجب لارنگوتراکئوبرونشیت، برونشیت یا خنثاق^۵ در کودکان می‌شوند. اوتیت میانی (یک تظاهر شایع آنفلوآنزا در کودکان) نیز می‌تواند ناشی از ترکیب ویروس آنفلوآنزا و باکتری‌ها باشد.

عوارض خارج ریوی اگرچه تصور می‌شود آنفلوآنزا فقط به‌ندرت فراسوی سلول‌های اپی‌تلیال تنفسی گسترش می‌یابد، ولی در جایی که پروتئازهای درونزاد منحصر به فرد روند تجزیه‌ی هم‌آگلوتینین و عفونت خلط‌زا را تسهیل می‌کنند بیماری موجب نه تنها شکایات سیستمیک بارز بلکه هم‌چنین گروهی از

جدول ۳-۲۰. مشاهدات بالینی در ۲۴ کودک سرورنگاتیو که در خلال عفونت آنفلوآنزایی Port Chalmers/A تحت معاینه قرار گرفتند

بیماری / رویداد	تعداد بیماران
زکام (coryza)	۲۲
تب (دمای $< 38/4^{\circ}\text{C}$ [$< 101^{\circ}\text{F}$])	۲۱
سرفه	۲۱
فازنژیت	۲۰
تحریک پذیری	۲۰
تب (دمای $< 39/5^{\circ}\text{C}$ [$< 103^{\circ}\text{F}$])	۱۳
بی‌اشتهایی	۱۲
تانسیلیت (التهاب لوزه)	۸
استفراغ	۷
لوتیت	۶
پنومونی	۶
اسهال	۶
خشونت صدا	۴
کروپ	۱

ریوی متمرکز (لوکالیزه)، در صورت وجود، نشانگر پنومونی نسبتاً عارضه‌یافته همراه با یک جزء باکتریایی هستند. درد عضلانی ممکن است با اعمال فشار، به ویژه در پشت ساق پا و ران، ایجاد شود. یافته‌های گوارشی به ندرت وجود دارند. آنفلوآنزا با بثورات همراه نیست.

■ عوارض

اغلب افرادی که مبتلا به عفونت ویروس آنفلوآنزا می‌شوند بدون عارضه یا سیکل جدی بهبود می‌یابند. عوارض آنفلوآنزا غالباً در اشخاص مسن‌تر از ۶۵ سال، کودکان کم سن و سال، مبتلایان در تمام سنین مبتلا به بیماری‌های زمینه‌ای قلبی - ریوی و ایمنی سرکوب‌شده، و زنان در سه‌ماهه‌ی دوم یا سوم آبستنی روی می‌دهند.

عوارض تنفسی پنومونی که مشخصه‌ی آن عطش پیش‌رونده برای هوا، یافته‌های ریوی متمرکز در معاینه‌ی فیزیکی، و وجود ارتشاح یا توپ‌شدگی^۴ در رادیوگرافی است،

3- wheeze

4- consolidation: کدورت

5- croup

■ یافته‌های آزمایشگاهی و تشخیص

استدلالی قوی به نفع کاربرد تشخیص میکروبیولوژیک از دیدگاه فردی (بیمار) و بهداشت عمومی هر دو وجود دارد. این اطلاعات در اوایل فصل ابتلا، یعنی هنگامی که شدت آنفلوآنزا و سویه(های) جاری دقیقاً معلوم نیستند، در درمان موارد پرخطر یا در بیماران بستری، و در مکان‌هایی مانند مراکز مراقبت درازمدت و بیمارستان‌ها (جایی که کاربرد روش‌های اختصاصی مهار عفونت مناسب و مقتضی است) و در هر بیماری با بیماری شبه آنفلوآنزا اگر نتایج تست بر مدیریت بالینی تأثیرگذار باشد، بسیار ارزشمند هستند.

ویروس آنفلوآنزا از نمونه‌های نازوفارنگس آسان‌تر از هر جای دیگر به دست می‌آید. در صورتی که نمونه‌های نازوفارنژیال در دسترس نباشند، نمونه‌های سواب بینی و گلو باید جمع‌آوری و با هم ترکیب شوند تا آزمایش آنفلوآنزا روی نمونه‌های منفرد از هر ناحیه انجام شود. کارآمدترین روش جمع‌آوری این نمونه‌ها استفاده از یک سواب جمع شده است.

سنجش‌های سریع مولکولی (یعنی تست تقویت اسید نوکلئیک [NAAT]) در صورتی که در دسترس باشد، بر تست‌های تشخیصی سریع آنفلوآنزا و سنجش‌های ایمونوفلورسانس در بیماران بستری و سرپایی جهت بهبود تشخیص عفونت ویروس آنفلوآنزا ترجیح داده می‌شود. نه تنها این روش حساس‌ترین و اختصاصی‌ترین راه است، بلکه فرصت‌هایی جهت تشخیص سویه با حدودی ویژگی را نیز ایجاد می‌کند. بسیاری از چنین NAAT‌هایی مولتی‌پلکس هستند و یک پانل از پاتوژن‌های تنفسی شایع را مورد هدف قرار می‌دهند. آنفلوآنزا، ویروس سن سسشیال تنفسی، پارا آنفلوآنزا و ویروس کرونا ویروس‌ها شامل SARS-CoV-2 - که فایده‌ای در بیمار مریض بستری در بیمارستان و طی همه‌گیری‌های سایر پاتوژن‌های تنفسی دارد. پزشکان نباید از کشت ویروسی برای تشخیص ابتدایی یا اولیه آنفلوآنزا استفاده نمایند چون نتایج به موقع جهت اطلاع‌رسانی مدیریت درمان در دسترس قرار نمی‌گیرند ولی کشت ویروسی می‌تواند جهت تأیید نتایج تست منفی حاصل از تست‌های تشخیصی سریع آنفلوآنزا و سنجش‌های ایمونوفلورسانس مانند زمانی که همه‌گیری سازمانی رخ می‌دهد، در نظر گرفته شود و ایزوله‌هایی جهت تعیین بیشتر مشخصات فراهم نماید.

تظاهرات خارج‌ریوی می‌شود. شایع‌ترین تظاهر خارج‌ریوی آنفلوآنزا میوزیت است، که بیشتر در آنفلوآنزای B دیده می‌شود و مشخصه‌ی آن درد شدید عضلانی، افزایش میزان کراتینین فسفوکیناز و میوگلوبینوری است که می‌تواند به نارسایی کلیوی بینجامد. عضلات نسبت به لمس به شدت حساس هستند. میو/پریکار دیت با شیوع کمتری دیده می‌شود. با این حال، ارتباط اپیدمیولوژیک ثابت و پایداری میان اپیدمی‌های آنفلوآنزا و موارد اضافی بستری به دلیل اختلال قلبی - عروقی وجود دارد.

درگیری عصبی با اینکه نادر است ولی به دنبال عفونت آنفلوآنزا رخ می‌دهد. انسفالیت یا انسفالوپاتی مرتبط با آنفلوآنزا با پیشرفت سریع طی چند روز از عفونت آنفلوآنزا مشخص می‌شود. میلیت عرضی و علائم پارکینسون گزارش شده‌اند. آنسفالومیلیت میلین‌زدای حاد پساعفونی (پس از عفونت) می‌تواند به دنبال آنفلوآنزا و نیز سایر عفونت‌های ویروسی پدید آید. مقالات متنوع و متفاوتی درباره‌ی مزایا و اعتبار (قابلیت اعتماد) تلاش‌هایی وجود دارند که معطوف به کاربرد یک روش تشخیصی بر مبنای واکنش زنجیره‌ی پلیمرز (PCR) در این بیماری هستند. MRI نشانگر ضایعات مغزی شاخص چندکانونی متقارن است که تالاموس، پوش (تگمنتوم) ساقه‌ی مغز، ماده‌ی سفید دور بطن‌های مغز و مدولای مخچه را مبتلا می‌کنند. تظاهرات عصبی در کودکان در مقایسه با بزرگسالان متداول‌تر است. کودکان به طور شایع‌تری با تشنج تدار، افزایش تواتر تشنج در بین افراد با اختلالات تشنجی یا انسفالوپاتی خود محدود تظاهر می‌یابند. تظاهرات جدی‌تری از مننژیت، انسفالیت و ضایعات فوکال مغزی ممکن است خصوصاً در کودکان با شرایط عصبی از قبل موجود رخ دهند.

سندرم گیلن - باره می‌تواند پس از آنفلوآنزا ایجاد شود، و به دنبال یک برنامه‌ی گسترده‌ی واکسیناسیون آنفلوآنزا در پاییز ۱۹۷۶ گزارش شد (این برنامه با پیش‌بینی یک اپیدمی آنفلوآنزای خوک، که هرگز به وقوع نپیوست، انجام شد). سندرم ری^۱، که نوعی نارسایی کبدی حاد است، تا زمانی که اسپیرین به عنوان یک عامل کمکی (کوفاکتور) در ایجاد آن تشخیص داده شد، در کودکان و نوجوانان مبتلا به آنفلوآنزا، به ویژه آنانی که به ویروس آنفلوآنزای B آلوده بودند، به فراوانی دیده می‌شد. بعداً، مصرف اسپیرین برای مهار تب و رفع نشانه‌های بیماری در کودکان مبتلا به عفونت‌های ویروسی به شدت نهی شد، و [هم‌اکنون] این سندرم عملاً در طب بالینی ناپدید شده است.

■ ایمن سازی

واکسیناسیون بهترین رویکرد جهت پیشگیری از آنفلوآنزا است. واکسن‌هایی که در حال حاضر در ایالات متحده در دسترس هستند از نظر تعداد و تنوع در حال افزایش می‌باشند (جدول ۴-۲۰). این واکسن‌ها در دو گروه وسیع قرار می‌گیرند: واکسن‌های آنفلوآنزای غیرفعال که به صورت تزریقی تجویز می‌شوند و واکسن‌های آنفلوآنزای زنده ضعیف شده که از داخل بینی استفاده می‌گردند. واکسن‌های فعلی بیشتر براساس سوبسترای تولیدی (تخم مرغ، سلول)، ظرفیت و دوز آنتی ژن (سه والان یا چهار والان)، و وجود یا فقدان ادجوانتها طبقه بندی می‌شوند. واکسن‌های آنفلوآنزای غیرفعال فعلی با هدف مشترک القای ایمنی در برابر گلیکوپروتئین سطحی هم آگلوتینین و ویروس آنفلوآنزا تعیین شده‌اند. تلاشی جهت استانداردسازی محتوای نورآمینیداز صورت گرفته است.

از آنجایی که هم آگلوتینین سطحی ویروس تحت رانش مکرر آنتی ژنی قرار می‌گیرد، واکسن آنفلوآنزای فصلی اغلب دو بار در سال مجدداً فرمول بندی می‌شود تا با سویه‌های پیش‌بینی شده که در فصل بعدی آنفلوآنزا در گردش قرار می‌گیرند، تطابق یابد. تصمیم‌گیری درباره‌ی ترکیب واکسن باید حدود ۱۰ ماه پیش از اوج فصلی رواج ویروس آنفلوآنزا انجام شود؛ این تصمیم‌گیری توسط کمیته‌هایی در WHO صورت می‌گیرد. متعاقباً، سازمان غذا و داروی (FDA) ایالات متحده که قدرت نظارتی بر واکسن‌ها در امریکا دارد، کمیته مشورتی تشکیل می‌دهد که توصیه‌های WHO را در نظر می‌گیرد، داده‌های مشابه را مرور و بحث می‌کند و تصمیم نهایی در خصوص ترکیب ویروس واکسن در واکسن‌های آنفلوآنزا که در ایالات متحده مجوز گرفته و به بازار عرضه شده است را ارائه می‌کند. این زمان‌بندی می‌تواند منجر به عدم تطابق ترکیب واکسن با سویه‌های ویروسی شود که واقعاً در فصل آینده شایع هستند. واکسن آنفلوآنزا از نظر تجویز در ماه‌های بلافاصله قبل از شیوع در آب و هوای معتدل به صورت فصلی، منحصر به فرد است. در ایالات متحده، واکسن معمولاً جهت شروع در اوت یا سپتامبر در دسترس می‌باشد.

عملکرد واکسن‌های آنفلوآنزای فعلی براساس سال، فرمولاسیون واکسن و سن زمینهای، وضعیت سلامت و تماس قبلی فرد دریافت‌کننده با ویروس واکسن متغیر می‌باشد. متأسفانه، سهم نسبی هر کدام از این عوامل به خوبی روشن نشده است، که به دلیل متغیرهای متعدد درگیر و تعامل پیچیده

تأیید سرولوژیک عفونت نیز امکان‌پذیر است، اما نیازمند نمونه‌های سرمی جفت (زوج) است که نمونه‌ی مرحله‌ی نقاهت آن ۲ هفته پس از عفونت تهیه شده باشد. سنج‌های آنتی‌بادی مخاطی که هم‌اکنون در حال پیدایش هستند می‌توانند آنتی‌بادی‌های مختص سویه را در نمونه‌های جفت (زوج) مخاطی ردیابی و اهمیت ایمنی مخاطی در ایجاد مصونیت در برابر آنفلوآنزا را مشخص کنند.

سایر آزمون‌های آزمایشگاهی ارزش محدودی دارند. لکوپنی خفیف در آنفلوآنزا دیده می‌شود، و شمار سلول‌های سفید خون بالاتر از $15/000/\mu L$ بر یک جزء باکتریایی ثانویه در پنومونی آنفلوآنزایی دلالت دارد.

■ تشخیص افتراقی

آنفلوآنزا ممکن است از نظر بالینی براساس یک تظاهر حاد به صورت بیماری تنفسی تبار حین دوره‌های شدید چرخش آنفلوآنزا تشخیص داده شود. با این حال، تظاهرات کمتر شایع آنفلوآنزا و مواردی که در خارج از فصل پیک آنفلوآنزا رخ می‌دهند معمولاً صرفاً براساس علایم به اشتباه تشخیص داده می‌شوند. علایم و نشانه‌های آنفلوآنزا ممکن است با علایم سایر ویروس‌های تنفسی هم‌پوشانی داشته باشند. ویروس سن‌سیشیال تنفسی اغلب با ویروس آنفلوآنزا چرخش هم‌زمان دارد؛ این ویروس خصوصاً کم‌سن و سال‌ترین کودکان را آلوده می‌کند و منجر به رینوئیت می‌شود ولی همچنین می‌تواند سالمندان را عفونی کرده و منجر به بیماری تنفسی غیراختصاصی شبه آنفلوآنزا و کاهش در تحرک، تغذیه و عملکرد ریوی و در نتیجه بستری در بیمارستان گردد.

از بیماران مبتلا به COVID-19 طیف وسیعی از علایم گزارش شده است که طیفی از بیماری خفیف تا شدید دارد. بسیاری از این علایم - تب، لرز، سرفه، کوتاهی تنفسی، خستگی، درد عضلانی، سردرد، احتقان یا بینی در حال آبریزش - با علایم آنفلوآنزا هم‌پوشانی دارند. در حالی که از بین رفتن حس چشایی (ageusia) یا بویایی (anosmia) ممکن است COVID-19 را از آنفلوآنزا افتراق دهد، آنها در اقلیتی از افراد آلوده گزارش شده‌اند. زمانی که ویروس‌های SARS-CoV-2 و آنفلوآنزا با هم چرخش می‌کنند، پزشکان باید هر دو ویروس و همچنین عفونت هم‌زمان را در بیماران با علایم بیماری تنفسی حاد در نظر بگیرند. تظاهرات بالینی مشابه اهمیت تست را جهت آگاهی از تصمیمات درمانی، تصریح می‌نماید.

عفونت و پاسخ میزبان می‌باشد. بسته به درجه‌ای که سویه‌های واکسن با سویه‌های در گردش منطبق هستند، واکسن‌های آنفلوآنزای فصلی منجر به حفاظت بیشتر یا کمتری می‌گردند، زیرا آنتی‌بادی علیه آنفلوآنزا در بیشتر مورد به سویه خاص اختصاص دارد. یک متاآنالیز از کارآزمایی‌های کنترل شده تصادفی درخصوص کارایی واکسن آنفلوآنزا طی ۱۲ فصل آنفلوآنزا نشان داد که واکسن‌های آنفلوآنزای غیرفعال دارای کارایی ادغام شده ۵۹٪ (۵۱-۶۷٪ و ۹۵-۱۰۰٪) در بین افراد ۱۸-۶۵ سال می‌باشند. از ۲۰۰۴-۲۰۰۵، CDC اثربخشی واکسن آنفلوآنزای فصلی را جهت پیشگیری از آنفلوآنزای تأیید شده آزمایشگاهی مرتبط با بیماری تنفسی تحت مراقبت پزشکی تخمین زده است. حین آن دوره، اثربخشی بین تقریباً ۴۰-۶۰٪ در بین تمامی گروه‌های سنی طی فصولی که اغلب واکسن‌های آنفلوآنزای در حال گردش از نظر ژنتیکی مشابه اجزای واکسن آنفلوآنزای توصیه شده می‌باشند گسترده است؛ اثربخشی در سال‌هایی با عدم تطابق سویه پایین‌تر بود. این نکته مهم است که مطالعات از این مسأله حمایت می‌کنند که واکسن آنفلوآنزا شدت بیماری را کاهش می‌دهد. به عنوان مثال، مطالعات مشاهده‌ای در کودکان از این مسأله حمایت می‌کنند که واکسیناسیون آنفلوآنزا میزان بستری شدن در بخش مراقبت ویژه و مرگ را به ترتیب تا میزان تخمینی ۷۴٪ و ۶۵٪ کاهش می‌دهد.

تکنولوژی‌های جدیدتری جهت غلبه بر برخی از محدودیت‌های واکسن‌های فعلی ایجاد شده‌اند. اولین واکسن کاملاً نو ترکیب توسط PDA در ۲۰۱۷ تأیید شد. هم واکسن‌های نو ترکیب و هم بر پایه سلول ممکن است بر سازگاری با تخم مرغ سویه‌های واکسن که امکان دارد به کاهش اثربخشی واکسن کمک نمایند، غلبه کنند. واکسن‌های کمکی روغن در آب و واکسن‌های با دوز بالا پاسخ‌های ایمنی بیشتری را نسبت به واکسن‌های آنفلوآنزای غیرفعال مرسوم برمی‌انگیزند و در ایالات متحده برای افراد ۶۵ سال و بالاتر تأیید شده است. در اغلب مقایسه‌های سر به سر، واکسن‌های با دوز بالا اثربخشی بهتری را نسبت به دوز استاندارد نشان داده‌اند. در حالی که شواهد محدودتر می‌باشد، مقایسه انتخابی واکسن‌های نو ترکیب و ادجوانت با واکسن‌های استاندارد نیز اثربخشی بهتری را نشان می‌دهد.

در مقایسه‌های سر به سر در جمعیت‌های کودکان در دهه‌های ۱۹۹۰، واکسن زنده ضعیف شده از راه بینی (LAIV)

کارایی بیشتری نسبت به واکسن‌های غیرفعال تزریقی نشان داد. LAIV یک رویکرد مطلوب در کودکان است چون به راحتی از طریق بینی تجویز می‌گردد و از نظر تئوری این فایده را دارد که ایمنی مخاطی را از طریق موضعی تحریک می‌کند. با این حال در فصول آنفلوآنزای ۲۰۱۴-۲۰۱۶، LAIV تناسب همانندسازی پایین‌تر و بدون اثر قابل اثبات قابل انتسابی به جزء H1N1 واکسن داشت. در نتیجه، کمیته‌های مشورتی در ایالات متحده و در سایر محل‌ها توصیه‌های استفاده از LAIV را تا زمانی که بهبودهای تولیدی اجازه بازگرداندن توصیه‌ها برای استفاده از آن در ۲۰۱۸ را صادر کردند، به تعویق انداختند. از آن زمان تاکنون، LAIV عملکرد قابل مقایسه‌ای با واکسن‌های آنفلوآنزای غیرفعال در ارزیابی‌های کارایی سالیانه داشته است.

واکسن‌های آنفلوآنزای غیرفعال برای بیش از ۶۰ سال مجوز داشته‌اند و ایمنی قوی و پروفایل تحمل‌پذیری دارند. در حالی که واکنش‌های موضعی شایع‌ترین عارضه جانبی به دنبال واکسن‌های آنفلوآنزای غیرفعال هستند، عوارض جانبی نادر هم ممکن است رخ دهند. این موارد عبارتند از سندرم گیلن باره، که در ۱۹۷۶ تشخیص داده شد و در طی سال‌های دیگر شیوع کمتری داشت؛ سندرم چشمی تنفسی که اولین بار در سال ۲۰۰۰ تشخیص داده شد؛ و تشنج‌های تب‌دار که اولین بار در کودکان کم سن و سال در استرالیا در ۲۰۱۰ گزارش گردید. به طور کلی واکسن‌های ادجوانت باعث درد و اریتم موضعی بیشتری نسبت به واکسن‌های غیر ادجوانت می‌شوند. LAIV با ویزینگ و بستری شدن بیشتری در کودکان کمتر از ۲ سال مرتبط است و بنابراین در این گروه سنی مجوز استفاده را ندارد.

توصیه‌های مربوط به مصرف، محدوده‌ی سنی مصوب برای هر فرآورده، راه تجویز (تزریق) و اثرات جانبی موردانتظار سالانه توسط CDC انتشار می‌یابند. (<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/flu.html>)

در ایالات متحده توصیه می‌شود که کلیه‌ی افراد با سن بیش از ۶ ماه سالانه واکسن آنفلوآنزا دریافت کنند. توصیه ترجیحی درخصوص یک محصول واکسن آنفلوآنزا در مقابل واکسن دیگر برای افرادی که بیش از یک نوع در آنها مجوز دارد، توصیه شده و بیش از یک نوع محصول مناسب در دسترس می‌باشد، وجود ندارد. در کودکان با سن کمتر از ۹ سال که برای نخستین یا دومین بار واکسن سالانه دریافت می‌کنند دو دوز از واکسن تجویز شود. گروه‌های پرخطر از نظر ابتلا به آنفلوآنزا یا انتقال آن

جدول ۴-۲۰۰. گروه‌های واکسن‌های دارای مجوز برای پیشگیری از آنفلوآنزای فصلی، ایالات متحده

واکسن‌های تکثیر نیافته					
زنده ضعیف شده	غیرفعال	غیرفعال با دوز بالا	نو ترکیب	غیرفعال	واکسن‌های تکثیر نیافته
استاندارد	استاندارد	استاندارد	استاندارد	استاندارد	استاندارد
داخل بینی	داخل عضلانی	داخل عضلانی	داخل عضلانی	داخل عضلانی	داخل عضلانی
۲-۴۹ سال	≥ ۶ ماه	≥ ۶۵ سال	≥ ۱۸ سال	≥ ۶۵ سال	≥ ۶۵ سال
۱۵	۱۵	۶۰	۴۵	۱۵	۱۵
تخم مرغ	تخم مرغ / کشت سلول	تخم مرغ	کشت سلول	تخم مرغ	تخم مرغ
۴	۴	۴	۴	۳/۴	۳/۴
تعداد سویه‌ها					

a- محتوای هم آگلوتینین در میکرواورگانیزم‌ها به ازای هر سویه

و برای افرادی که نزد آنان مصون‌سازی در برابر بیماری اولویت بسیار بالایی دارد، در جدول ۲-۲۰۰ فهرست شده‌اند.

به طور کلی واکسن آنفلوآنزا برای افرادی که سابقه واکنش شدید آلرژی به واکسن یا اجزای آن بجز تخم‌مرغ را دارند، توصیه نمی‌شود. برای اطلاع از موارد منع مصرف و اقدامات احتیاطی برای هر کدام از واکسن‌های آنفلوآنزا، از جمله راهنمای اختصاصی برای افراد با سابقه حساسیت به تخم‌مرغ، باید از بسته‌های شرکت سازنده و دستورالعمل‌های به روز شده CDC استفاده کرد. سابقه سندرم گیلن باره طی ۶ هفته از دوز قبلی واکسن آنفلوآنزا، احتیاطی برای استفاده از تمامی واکسن‌های آنفلوآنزا در نظر گرفته می‌شود.

درمان آنفلوآنزا

اندک بودن داروهای موجود، مدت کوتاه نشانه‌ها در آنفلوآنزای بی‌عارضه، و الگوهای متغیر مقاومت دارویی در سویه‌های ویروس آنفلوآنزا، درمان ضد ویروسی برای این بیماری را محدود کرده‌اند. در گذشته، عفونت آنفلوآنزای A می‌توانست با آمانتادین و ریمانتادین (بلوک‌کننده‌های کانال M-2) درمان شود. هم‌اکنون، مقاومت [دارویی] گسترده موجب شده است که این ترکیبات فقط از جنبه‌ی تاریخی مورد توجه باشند.

اساس درمان برای ویروس‌های آنفلوآنزای A و B برای سالیان سال، مهارگرهای نورآمینیداز بوده‌اند. این داروها، همان‌گونه که از نامشان برمی‌آید، از طریق مهار نورآمینیداز

آنفلوآنزا و بدین‌ترتیب محدود کردن میزان خروج ویروس آنفلوآنزا از سلول‌های آلوده عمل می‌کنند. بیشترین تأثیر آنها در بیمارانی است که بیماری‌شان زود تشخیص داده شده و با تست تشخیصی سریع یا براساس شواهد بالینی و اپیدمیولوژیک به تأیید رسیده است. در کارآزمایی‌های تجربی، این داروها اگر در عرض ۴۸ ساعت از [شروع] عفونت تجویز شوند، رفع نشانه‌های بیماری را تسریع می‌کنند. اندیکاسیون‌هایی برای کاربرد آنها برای هم پیش‌گیری (چه در سراسر فصل ابتلا و چه در کوتاه‌مدت هنگامی که موردی از بیماری بر اثر تماس نزدیک تشخیص داده می‌شود) و هم درمان وجود دارند. تأثیر موردانتظار تجویز زودرس دارو آن است که نشانه‌های بیماری ۲-۱ روز زودتر از زمانی که دارو تجویز نمی‌شود برطرف شوند. کاربرد مهارگرهای نورآمینیداز برای عفونت‌های عارضه‌دار آنفلوآنزا در بیماران بستری [حتی] در غیاب مدارک رسمی دال بر کارایی دارو و هنگامی که تشخیص ممکن است به تأخیر افتاده باشد، توصیه می‌شود. کلیه‌ی مهارگرهای نورآمینیداز، به‌ویژه در صورت تجویز درازمدت، با خطر پیدایش مقاومت [دارویی] همراهند (مثلاً، در یک فرد مبتلا به ضعف ایمنی با تکثیر و ترمیم پایدار ویروس آنفلوآنزا). مقاومت نسبت به مهارگرهای نورآمینیداز در میان سویه‌های جاری آنفلوآنزای A یا B شایع نیست، ولی پیدایش آن در آزمایشگاه مشاهده شده است، و مقاومت بالینی [در صورت وجود] می‌توانست بر کاربرد این داروها تأثیر بگذارد.

گروه‌های پرخطر مشخص شده که می‌توانند از

(<https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm# Summary>)

در ۲۰۱۸، یک ترکیب درجه یک یعنی baloxavir marboxil (XOFLUZA) توسط FDA برای افراد ۱۲ سال و بالاتر جهت پروفیلاکسی یا درمان آنفلوآنزای بدون عارضه طی ۲ روز از آغاز بیماری تأیید گردید. بالوکساویر اندونوکلتاز وابسته به کلاهیك را مهار می‌کند و دارای فعالیت علیه آنفلوآنزای A و B است و فرمولاسیون تک دوزی دارد. در مطالعات بالینی اگر طی ۴۸ ساعت از علائم تجویز شود، مدت علائم، ریزش ویروس و استفاده از آنتی‌بیوتیک را در افراد سالم مبتلا به آنفلوآنزای بدون عارضه کاهش می‌دهد. با این حال، ایجاد مقاومت یک نگرانی در ۱۰-۲٪ افراد شرکت‌کننده در کارآزمایی است که بالوکساویر را دریافت کرده‌اند که فرار ویروسی با کاهش حساسیت دارویی را نشان می‌دهد. CDC استفاده از بالوکساویر را در زنان باردار، مادران شیرده، بیماران سرپایی با بیماری عارضه‌دار یا پیشرونده، بیماران دچار سرکوب ایمنی شدید یا بیماران بستری در بیمارستان به دلیل عدم وجود اطلاعات کافی درخصوص استفاده از بالوکساویر در این گروه‌ها، توصیه نمی‌کند. سایر جنبه‌های حیاتی درمان عبارتند از حفظ توازن آب و الکترولیت، تأمین اکسیژن، مهار تب با داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی، و درمان عوارض مشکوک ثانویه باکتریایی با آنتی‌بیوتیک‌ها. در صورت لزوم، جداسازی (قرنطینه‌ی) تنفسی بیماران براساس دستورالعمل‌های محلی بیمارستان مربوطه باید انجام شود.

■ برای مطالعه بیشتر

BARRY JM: The Great Influenza: The Story of the Deadliest Pandemic in History. New York, Penguin Books, 2005.

CHUNG JR: Effects of influenza vaccination in the United States influenza season. Clin Infect Dis 71:e368, 2020.during the 2018

ERBELDING EJ: A universal influenza vaccine: The strategic plan for the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. J Infect Dis 218:347, 2018.

مهارگرهای نورآمینیداز سود بیرند، عبارتند از کودکان زیر ۲ سال، بزرگسالان بالای ۶۵ سال، مبتلایان به بیماری‌های مزمن، افراد با ایمنی سرکوب‌شده، زنان آبستن، زنانی که حداکثر ۲ هفته پیش زایمان داشته‌اند، بیماران زیر ۱۹ سال که در حال دریافت آسپیرین برای مدتی طولانی هستند، بومیان آمریکا (شامل بومیان آلاسکا)، افراد مبتلا به چاقی مرضی (مفرط)، و کارکنان مراکز پرستاری یا مراکز مراقبت درازمدت [از بیمار]. این فهرست شبیه آن دسته از نامزدهای اولویت بالای واکسیناسیون است (جدول ۲-۲۰۰). مصرف مهارگرهای نورآمینیداز در برخی از افراد پرخطر خاص با وجود سابقه‌ی واکسیناسیون باید مدنظر باشد.

مهارگرهای موجود نورآمینیداز عبارتند از اسلتامیویر^۱ خوراکی، اسپری بینی زانامیویر^۲، و پرامیویر^۳ درون‌وریدی. اسلتامیویر، که از همه پرکاربردتر است، دارویی است که از طریق خوراکی جذب و در کبد به شکل فعال آن (یعنی اسلتامیویر کربوکسیلات) تبدیل می‌شود. نشانه‌های گوارشی، به ویژه تهوع، ممکن است با تجویز این دارو یافت شوند. از آنجا که شکل خوراکی زانامیویر موجود نیست، این دارو به صورت یک پودر خشک استنشاقی تجویز می‌شود که با یک ابزار مخصوص^۴ در موضع مربوطه پخش می‌شود.

مدت معمول درمان با اسلتامیویر خوراکی یا زانامیویر درون‌بینی ۵ روز (با دوز دو بار در روز) است. اسلتامیویر برای درمان زنان آبستن ترجیح داده می‌شود و برای هر سنی با آغاز در شیرخواران از ۱۴ روزگی تأیید شده است. کاهش اشتها (امتناع از خوردن غذا) یا سوءجذب یکی از موارد منع مصرف اسلتامیویر است، اگرچه دارو را می‌توان با استفاده از لوله‌ی دهانی / بینی^۵ نیز تجویز کرد. آسم و بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) موارد منع نسبی مصرف زانامیویر درون‌بینی هستند؛ این دارو برای درمان کودکان بالای ۷ سال تأیید شده است. برای بیماران بستری شده با آنفلوآنزای مشکوک یا تأیید شده، آغاز درمان ضد ویروسی با اسلتامیویر خوراکی یا روده‌ای در اسرع وقت، توصیه می‌شود. برای افرادی که نمی‌توانند اسلتامیویر خوراکی یا روده‌ای را تحمل یا جذب کنند، استفاده از یک بار انفوزیون پرامیویر وریدی باید در نظر گرفته شود. پرامیویر برای افراد ۲ سال و بالاتر مجوز گرفته است. جدیدترین توصیه‌ها و جزئیات مربوط به مصرف و معرفی داروهای ضد ویروسی آنفلوآنزا از طریق CDC در دسترس هستند.

1- oseltamivir

2- zanamivir

3- peramivir

4- Diskhaler

5- oro/nasal tube

UYEKI TM et al: Novel influenza A viruses and pandemic threats. *Lancet* 398:2172, 2017.

WATANABE T et al: 1918 influenza virus hemagglutinin (HA) and the viral RNA polymerase complex enhance viral pathogenicity, but only HA induces aberrant host responses in mice. *J Virol* 5239:87, 2013.

WRIGHT PF et al: Correlates of immunity to influenza as determined by challenge of children with live, attenuated influenza vaccine. *Open Forum Infect Dis* 3:108, 2016.

lessons from FINEBERG HV: Pandemic preparedness and response the H1N1 influenza of 2009. *N Engl J Med* 370:1335, 2014.

KASH JC, TAUBENBERGER JK: The role of viral, host, and secondary bacterial factors in influenza pathogenesis. *Am J Pathol* 1528:185, 2015.

OSTERHOLM MT et al: Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: A systemic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 36:12, 2012.

TREANOR JJ: Influenza vaccination. *N Engl J Med* 375:1261, 2016.

بخش ۱۴

عفونت‌های ناشی از ویروس

نقص ایمنی انسانی و سایر

رتروویروس‌های انسانی

رتروویروس‌های انسانی

Dan L. Longo, Anthony S. Fauci

رتروویروس‌ها که خانواده بزرگ رتروویروس را تشکیل می‌دهند، عمدتاً مهره‌داران را آلوده می‌کنند. این ویروس‌ها چرخه تکثیر منحصر به فردی دارند که به واسطه آن اطلاعات ژنتیکی آنها به جای DNA توسط RNA رمزدهی می‌شود. رتروویروس‌ها دارای یک DNA پلی‌مراز وابسته به RNA (یک آنزیم ترانس کریپتاز معکوس) هستند که پس از آلوده شدن سلول میزبان، سنتز DNA ژنوم ویروس را هدایت می‌کند. اصطلاح رتروویروس بر این نکته دلالت دارد که در سلول میزبان، اطلاعات از RNA به DNA نسخه‌برداری می‌شود؛ این پدیده یکی از اصول اساسی بیولوژی مولکولی را که بیانگر انتقال یک طرّفه اطلاعات از DNA به RNA و از RNA به پروتئین بود، تغییر داد. در یافتن این مطلب که RNA منشأ اطلاعات ژنتیکی عوامل برخی از تومورهای خاص حیوانی است، منجر به پدید آمدن دیدگاه‌های بیولوژیک در مورد جهت انتقال اطلاعات و همچنین در مورد اتیولوژی ویروسی برخی از سرطان‌ها و مفهوم انکوژن به عنوان ژن‌های طبیعی میزبان که توسط یک ناقل ویروسی تغییر می‌کنند، گردید.

خانواده رتروویروس شامل ۷ زیر خانواده است (جدول ۲۰۱-۱). اعضای دو خانواده سبب عفونت در انسان همراه با پیامدهای پاتولوژیک می‌شوند: دلتا رتروویروس‌ها که مهم‌ترین آنها در انسان، ویروس لنفوتروپیک سلول T انسانی ۱ (HTLV-1) است و لنفی ویروس‌ها که HIV مهم‌ترین آنها در انسان می‌باشد.

طیف وسیع واکنش‌های متقابل یک رتروویروس با میزبان از پدیده‌های کاملاً خوش‌خیم (مثل انتقال آرام توالی‌های اندوژن رتروویروسی به ژنوم لایه زایای بسیاری از گونه‌های حیوانی) تا عفونت‌های سریعاً کشنده (مثل عفونت اگزوزن با یک ویروس انکوژن مانند ویروس Rous sarcoma در جوجه‌ها) متغیر است. توانایی رتروویروس‌ها در به دست آوردن و تغییر ساختمان و عملکرد توالی‌های ژنتیکی سلول میزبان، تحول عظیمی در دانسته‌های ما از کارسینوژنز مولکولی ایجاد کرده است. ویروس‌ها می‌توانند وارد ژنوم لایه زایای سلول میزبان شده و به صورت یک ذره ژنتیکی قابل انتقال یا قابل جابجایی رفتار کنند. آنها همچنین می‌توانند ژن‌های نزدیک به محل ورود خود در ژنوم را فعال یا غیرفعال کنند. رتروویروس‌ها

جدول ۲۰۱-۱. طبقه‌بندی رتروویروس‌ها، خانواده رتروویروس

جنس	مثال	خصوصیت
آلفا رتروویروس	ویروس Rous sarcoma	حاوی انکوژن src
بتا رتروویروس	ویروس تومور پستانی موش	اگزوزن یا اندوژن
گاما رتروویروس	ویروس لوسمی Abelson murine	حاوی انکوژن abl
دلتا رتروویروس	HTLV-1	سبب لنفوم سلول T و بیماری نورولوژیک می‌شود.
اِپسایلون رتروویروس	ویروس سارکوم پوستی اردک ماهی	هیچ بیماری شناخته شده‌ای در انسان پدید نمی‌آورد.
لنتی ویروس	HIV-1, HIV-2	سبب ایدز می‌شود.
اسپوما ویروس	ویروس کف‌آلود میمونی	هیچ بیماری شناخته‌ای در انسان پدید نمی‌آورد.

قادرند تحت اثر محرک‌های محیطی انتخابی، ژنوم خود را به شیوه نوترکیبی و جهش سریعاً تغییر دهند.

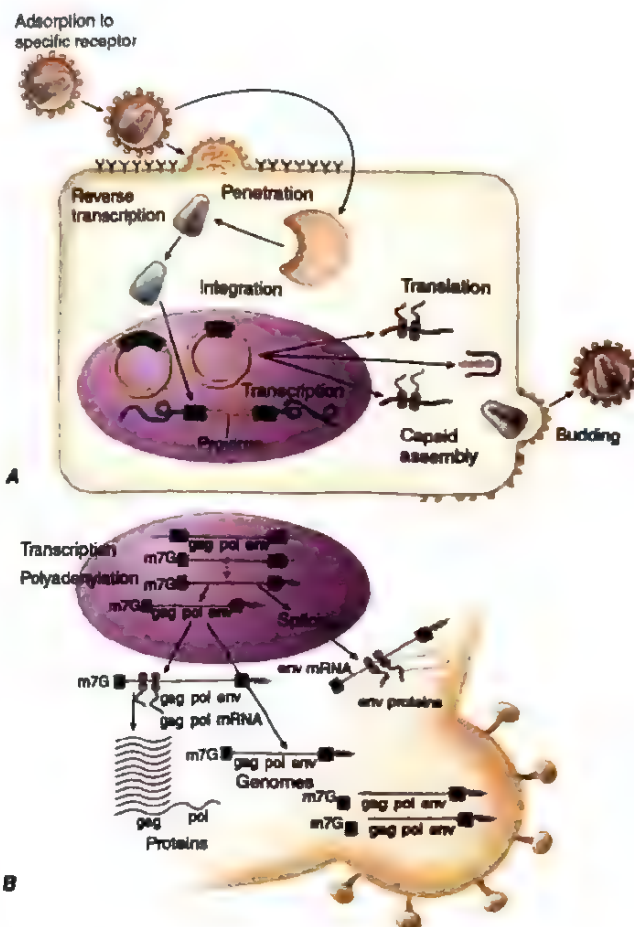
بیشتر بیماری‌های ویروسی در انسان در نتیجه تخریب بافتی رخ می‌دهد، یا مستقیماً توسط خود ویروس یا به طور غیرمستقیم ناشی از پاسخ میزبان به ویروس. گرچه این مکانیسم‌ها در عفونت‌های رتروویروسی هم نقش دارند ولی رتروویروس‌ها مکانیسم‌های بیماری‌زای دیگری هم دارند، مانند، تغییر سلول آلوده به سلول بدخیم و القای وضعیت نقص ایمنی از طریق تخریب یا اختلال عملکرد انتخابی سلول‌های ایمنی سالم که سبب پدید آمدن بیماری‌های فرصت‌طلب در میزبان می‌گردد (عفونت‌ها و نئوپلاسم‌ها؛ فصل ۲۰۲).

نمای ناشی از ویروس نقص ایمنی انسانی و سایر رتروویروس‌ها، انسانی.

ساختمان و چرخه زندگی

همهٔ رتروویروس‌ها ساختمان، ساختار ژنومی و روش تکثیر مشابهی دارند. قطر رتروویروس‌ها ۷۰ تا ۱۳۰ نانومتر بوده و پوشش لیپیدی آنها یک کپسید بیست وجهی محتوی یک هستهٔ متراکم را در برمی‌گیرد. هسته حاوی دو نسخهٔ یکسان از ژنوم تک رشته‌ای RNA می‌باشد. مولکول‌های RNA ۸ تا ۱۰ Kb طول دارند و با مولکول‌های tRNA و ترانس کریپتاز معکوس درهم پیچیده شده‌اند. سایر پروتئین‌های ویروسی مانند اینتگراز هم جزئی از ذرهٔ ویروسی هستند. RNA خصوصیتی دارد که معمولاً در mRNA یافت می‌شود: یک محل کلاهک در انتهای ۵' مولکول که در شروع ترجمهٔ mRNA مهم است، و همچنین یک محل پلی آدنیلایسون در انتهای ۳' که روی سرعت جایگزینی mRNA اثر دارد (یعنی پیام‌هایی که دم poly A کوتاه‌تری دارند سرعت جایگزینی سریع‌تری نسبت به پیام‌هایی با دم poly A بلندتر دارند). با این وجود، RNA رتروویروس ترجمه نمی‌شوند بلکه به DNA نسخه‌برداری می‌شود. شکل DNA ژنوم رتروویروسی، پروویروس^۱ نامیده می‌شود.

چرخهٔ تکثیر رتروویروس‌ها طی دو مرحله صورت می‌گیرد (شکل ۱-۲۰۱). در مرحلهٔ اول، ویروس پس از اتصال به یک یا چند گیرندهٔ اختصاصی سطح سلول، وارد سیتوپلاسم سلول می‌گردد؛ سپس RNA ویروسی و آنزیم ترانس کریپتاز معکوس، یک DNA دو رشته‌ای از روی الگوی RNA می‌سازند؛ پس از آن پروویروس وارد هسته شده و سرانجام درون ژنوم سلول میزبان الحاق می‌گردد. این الحاق پروویروس دائمی است. گرچه بعضی از رتروویروس‌های حیوانی به یک قسمت اختصاصی ژنوم میزبان در هر یک از سلول‌های آلوده ملحق می‌شوند، رتروویروس‌های انسانی به طور تصادفی ملحق می‌شوند. اولین مرحلهٔ چرخهٔ تکثیر رتروویروس‌ها کاملاً به تولیدات ژن در ویروس بستگی دارد. مرحلهٔ دوم شامل ساخت و پردازش ژنوم‌های ویروسی، mRNA و پروتئین‌ها با استفاده از امکانات سلول میزبان و غالباً تحت تأثیر محصولات ژن ویروسی می‌باشد. سپس ویرون‌ها سرهم‌بندی شده و با جوانه زدن از غشای سلول، آزاد می‌گردند؛ پروتئین‌های غشاء سلول میزبان غالباً درون پوشش ویروس ادغام می‌گردند. الحاق پروویروس‌ها در جریان فاز S (سنتز) چرخهٔ سلولی رخ می‌دهد، لذا عموماً سلول‌هایی که تقسیم نمی‌شوند در برابر عفونت رتروویروسی



شکل ۱-۲۰۱ چرخه زندگی رتروویروس‌ها (A) نمای کلی از تکثیر ویروس. رتروویروس‌ها با اتصال به گیرنده‌های اختصاصی سطح سلول وارد سلول هدف می‌گردند؛ هنگامی که ویروس وارد سلول شد، RNA از نوکلئوکپسید آزاد می‌شود و با نسخه‌برداری معکوس به DNA پروویروس تبدیل می‌شود. پروویروس وارد ژنوم شده و سپس به RNA نسخه‌برداری می‌شود؛ RNA ترجمه می‌شود و در نهایت ویرون‌ها سرهم‌بندی شده و به شیوهٔ جوانه زدن از غشای سلول خارج می‌شوند. (B) نمای کلی از نحوهٔ بیان ژن رتروویروسی. پروویروس نسخه‌برداری، کلاهک‌گذاری و پلی‌آدنیله می‌شود. سپس مولکول‌های RNA ویروسی یکی از این سه مسیر را طی می‌کنند: یک دسته به سیتوپلاسم منتقل شده و به شکل RNA ویروسی در ذرات ویروسی عفونت‌زا بسته‌بندی می‌گردند؛ دستهٔ دیگر با اتصال به یکدیگر پیامی را برای ساخت پلی‌پروتئین پوشش تشکیل می‌دهند؛ و دستهٔ سوم به پروتئین‌های Gag و Pol ترجمه می‌شوند. اکثر پیام‌های پروتئینی Pol به دلیل وجود یک کدون توقف قبل از شروع، نمی‌توانند ترجمه Pol را آغاز کند، با این وجود در قسمتی از پیام‌ها، کدون توقف از دست می‌رود و پروتئین‌های Pol ترجمه می‌شوند.

مقاوم‌اند. فقط لنتی ویروس‌ها می‌توانند سلول‌هایی را که تقسیم نمی‌شوند، آلوده کنند. هنگامی که یک سلول میزبان به این ویروس‌ها آلوده می‌شود، تا پایان عمر مبتلا می‌ماند.



ژنوم رتروویروس‌ها هم شامل توالی‌های رمزدهنده و هم توالی‌های غیررمزدهنده است (شکل ۲-۱۰۲). توالی‌های غیررمزدهنده عموماً سیگنال‌های شناسایی مهمی برای سنتز DNA یا RNA یا پدیده‌های پردازش‌کننده بوده و در نواحی انتهایی ۳' و ۵' ژنوم رتروویروس قرار دارند. کلیه ژنوم‌های ویروسی دارای انتهای تکرارشونده حاوی توالی‌های شناسایی به نام تکرارهای بلند انتهایی (LTRs)^۱ هستند. انتهای ژنوم RNA رتروویروسی، اندکی با DNA ملحق شده رتروویروسی از نظر توالی تفاوت دارند. در دومی، توالی‌های LTR در هر دو انتهای ۳' و ۵' ویروس تکرار می‌شوند. LTRها دارای توالی‌هایی هستند که در آغاز بیان و عرضه پروتئین‌های ویروسی، الحاق پروویروس و پلی آدنیلایسیون RNAهای ویروسی نقش دارند. محل اتصال اولیه که برای شروع نسخه‌برداری معکوس ضروری است و توالی‌های بسته‌بندی‌کننده ویروس در خارج توالی‌های LTR قرار دارند. نواحی رمزدهنده شامل ژن‌های gag (آنتی‌ژن اختصاصی گروه، پروتئین هسته)، pol (DNA پلی‌مرز وابسته به RNA) و env (پوشش) می‌باشند. ژن gag یک پیش‌ساز پلی‌پروتئینی را رمزدهی می‌کند که این پیش‌ساز شکسته شده و سه تا پنج پروتئین کپسید را تشکیل می‌دهد؛ همچنین قطعه‌ای از پروتئین‌های پیش‌ساز Gag حاوی نوعی پروتئاز است که مسؤول شکسته شدن پلی پروتئین‌های Gag و Pol می‌باشد. یک پلی پروتئین Gag-Pol، پروتئازی را ایجاد می‌کند که موجب شکسته شدن پلی پروتئین Gag-Pol می‌گردد. ژن pol تولید سه پروتئین را رمزدهی می‌کند. این پروتئین‌ها عبارتند از: آنزیم ترانس کریپتاز معکوس، اینتگراز و پروتئیناز. نقش آنزیم ترانس کریپتاز معکوس، رونویسی RNA ویروسی به DNA دورشته‌ای پروویروس است که این DNA می‌تواند به کمک عمل اینتگراز به DNA سلول میزبان متصل شود. عمل پروتئاز، شکستن پلی پروتئین Gag-Pol به فراورده‌های پروتئینی کوچکتر است. ژن env گلیکوپروتئین‌های پوشش ویروس را رمزدهی می‌کند که یکی از آنها نوعی پروتئین است که به گیرنده‌های سطحی اختصاصی متصل شده و نوع سلولی را که می‌تواند مبتلا شود، تعیین می‌کند و دیگری یک پروتئین ترانس مامبران کوچکتر است که اتصال کمپلکس به پوشش را مستحکم می‌کند. در شکل

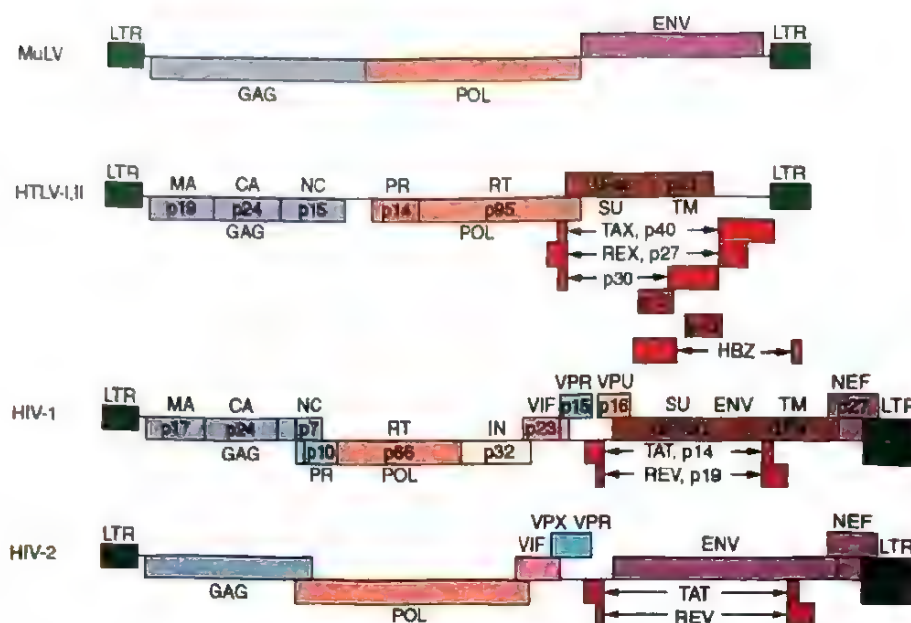
۲-۱۰۳ نشان داده شده است که چگونه محصولات ژن رتروویروسی ساختمان ویروس را تشکیل می‌دهند.

در ویروس‌های HTLV ناحیه‌ای بین ژن env و انتهای ۳' LTR وجود دارد که چندین پروتئین را رمزدهی می‌کند و در چارچوب‌های قابل خواندن که هم‌پوشانی دارند، رونویسی می‌کند (شکل ۲-۱۰۲). Tax یک پروتئین ۴۰ کیلو دالتونی است که به DNA متصل نمی‌شود ولی موجب ظهور عوامل نسخه‌برداری سلول میزبان شده که این عوامل بیان ژن سلول میزبان را تغییر می‌دهند و سبب القاء تغییر و تبدیل سلول تحت شرایط خاص می‌شوند. پروتئین دیگر، Rex با ۲۷ کیلو دالتون است که عرضه mRNAهای ویروسی را تنظیم می‌کند. سایر رونوشت‌های این ناحیه (p12, p13, p30)، بیان ژن‌های ویروسی را محدود کرده و ایمنی سلول‌های آلوده را کاهش می‌دهد. پروتئین HBZ محصول رشته مکمل DNA پیش ویروسی (پروویروسی) است و با بسیاری از فاکتورهای رونویسی سلولی و پروتئین‌های علامت دهنده تداخل عمل دارد. این عامل تکثیر سلول‌های آلوده را تحریک کرده و تنها محصول ویروسی است که در تمام سلول‌های توموری آلوده به HTLV-1 بروز می‌یابد. این پروتئین‌ها توسط پیغام‌هایی ساخته می‌شوند که شبیه یکدیگر بوده ولی به صورت متفاوتی از اتصال اگزون‌های^۲ همپوشان ولی مجزا از یکدیگر پدید می‌آیند.

به طور کلی لنتی ویروس‌ها، و به طور اخص ویروس‌های HIV-1 و HIV-2 در مقایسه با سایر رتروویروس‌های بیماری‌زا، ژنوم بزرگتری دارند. این ویروس‌ها دارای یک ناحیه ترجمه نشده بین ژن‌های pol و env هستند که قسمت‌هایی از چند پروتئین را رمزدهی می‌کند که برحسب چارچوب قابل خواندنی که mRNA به آن متصل می‌شود، با یکدیگر متفاوتند. Tat یک پروتئین ۱۴ کیلو دالتونی است که بیان ویروس از LTR را تشدید می‌کند. پروتئین Rev ویروس HIV-1، همانند پروتئین Rex در ویروس HTLV، اتصال و/یا انتقال RNA را تنظیم می‌کند. پروتئین Nef باعث کاهش CD4 (گیرنده سلولی برای HIV) می‌شود، مسیرهای فعال شدن سلول‌های T میزبان را تغییر می‌دهد و عفونت‌زایی ویروسی را افزایش می‌دهد. پروتئین Vif برای سرهم‌بندی صحیح هسته نوکلئوپروتئینی HIV در بسیاری از انواع سلول‌ها، ضروری می‌باشد. در غیاب پروتئین Vif، DNA پروویروسی در این سلول‌های آلوده به نحو مؤثر تولید نمی‌شود.

1- long terminal repeats

۲- exon، توالی کدکننده منفرد و بدون انقطاع در یک ژن



شکل ۲-۱

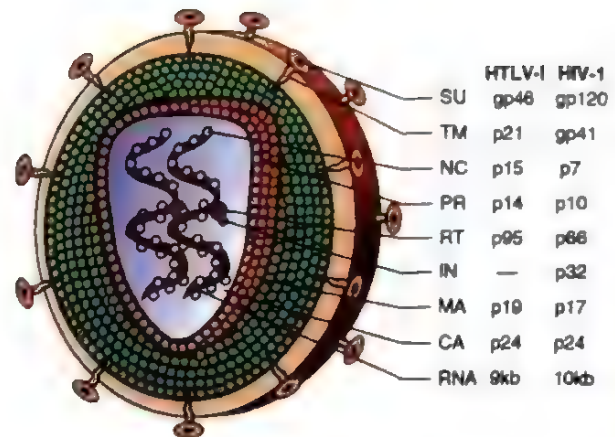
ساختار ژنومی رتروویروس‌ها. ویروس لوسمی موشی (MuLV) دارای هر سه ژن ساختاری *gag*، *pol* و *env* می‌باشد. ناحیه *gag* سه پروتئین را رمزدهی می‌کند: ماتریکس (MA)، کپسید (CA) و پروتئین‌های متصل‌کننده اسیدهای نوکلئیک (NC). ناحیه *pol* پروتئاز (PR) مسئول تقسیم پلی‌پروتئین‌های ویروسی و ترانس کریپتاز معکوس (RT) را رمزدهی می‌کند. ژن *pol* در ویروس HIV، اینتگراز (IN) را نیز رمزدهی می‌کند و سرانجام ناحیه *env* که یک پروتئین سطحی (SU) و یک پروتئین ترانس ممبران (TM) کوچک را رمزدهی می‌کند. رتروویروس‌های انسانی محصولات ژنی اضافی که در مسیر هر یک از سه چارچوب قابل خواندن ترجمه شده‌اند، نیز دارند. ویروس‌های HTLV-1 و HTLV-2 دارای ژن‌های *tax* و *rex* همراه با اگزوزن‌هایی در هر دو طرف ژن *env* می‌باشند. ویروس‌های HIV-1 و HIV-2 ۶ محصول ژنی فرعی دارند که عبارت‌اند از: *vif*، *nef*، *vpr* و *vpu* (در HIV-1) یا *vpx* (در HIV-2). ژن‌های سازنده این پروتئین‌ها عمدتاً بین ژن‌های *pol* و *env* قرار گرفته‌اند. GP، گلیکوپروتئین؛ HBZ، پروتئین حاوی ناحیه زیپروسین پایه HTLV-1، تکرار ترمینال طولانی.

باعث تشدید تجزیه CD4 در شبکه آندوپلاسمی شده و آزادسازی ویریون‌ها از سلول‌های آلوده را تحریک می‌کند. رتروویروس‌ها می‌توانند یا به صورت اگزوزن کسب شوند (به واسطه عفونت با یک سلول آلوده یا یک ویریون آزاد تکثیرشونده) یا به صورت ویروس اندوزن در رده پیش‌ساز منتقل شوند. اکثر رتروویروس‌های اندوزن از نظر تکثیر ناقص می‌باشند. ژنوم انسان دارای توالی‌های اندوزن رتروویروسی است ولی هیچ تکثیر کامل رتروویروسی اندوزن شناخته شده‌ای در انسان دیده نشده است.

در مجموع، ویروس‌هایی که فقط دارای ژن‌های *env*، *pol*، *gag* هستند، یا پاتوژن نیستند، و یا اینکه زمان زیادی طول می‌کشد تا ایجاد بیماری نمایند؛ این یافته نشان‌دهنده اهمیت سایر ژن‌های تنظیم‌کننده در پاتوژن بیماری‌های ویروسی

علاوه بر این، پروتئین Vif (پلی‌پتید کاتالیتیک APOBEC^۱) آنزیم ویرایش‌کننده mRNA آپولیپوپروتئین B، یک سیتیدین دامیناز که باعث جهش در توالی ویروس می‌شود را برای تجزیه پروتئوزومی مورد هدف قرار می‌دهد و از این طریق باعث مهار سرکوب‌کنندگی آن بر روی ویروس می‌شود. Vpr، Vpu (فقط HIV-1) و Vpx (فقط HIV-2) پروتئین‌های ویروسی هستند که در نتیجه ترجمه یک پیام در چارچوب‌های قابل خواندن متفاوت رمزدهی می‌شوند. همانگونه که در بالا بیان شد، رتروویروس‌های انکوژن جهت همانندسازی متکی بر تکثیر سلولی هستند؛ لنتی ویروس‌ها می‌توانند سلول‌های غیرتقسیم شونده را آلوده کنند که این توانایی عمدتاً به علت اثرات ناشی از پروتئین Vpr می‌باشد. Vpr انتقال پروویروس به هسته را تسهیل کرده و سبب سایر تغییرات سلولی نظیر توقف مرحله رشد G2 و تمایز برخی از سلول‌های هدف می‌گردد. Vpx از نظر ساختمانی با Vpr مرتبط است ولی اعمال آن کاملاً شناخته نشده است. Vpu

1- apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic polypeptide



شکل ۳-۲۰۱ نمای شماتیکی از ساختمان

رتروویروس‌های انسانی. گلیکوپروتئین‌های سطحی (SU) مسئول اتصال به گیرنده‌های سلول میزبان هستند. پروتئین‌های ترانس ممبران (TM) گلیکوپروتئین‌های سطحی را به ویروس می‌چسبانند. NC پروتئین اتصال‌ی اسید نوکلئیک است که با RNA ویروسی در ارتباط است. نوعی پروتئاز (PR) پلی‌پروتئین‌های رمزدی شده توسط ژن‌های gag و pol و env را به اجزای عمل‌کننده تقسیم می‌کند. RT نشانگر آنزیم ترانس کریپتاز معکوس و IN نشانگر ایتگر است. این دو آنزیم در بعضی از رتروویروس‌ها (مثل HIV-1) وجود داشته و ورود پروویروس به درون ژنوم میزبان را تسهیل می‌نمایند. MA (پروتئین ماتریکس) پروتئین Gag است که ارتباط نزدیکی با لیبید پوشش دارد. پروتئین کپسید (CA) مهمترین ساختمان داخلی ویروس یعنی پوشش هسته را تشکیل می‌دهد.

می‌باشد. پاتوژنز ترانسفورماسیون (تغییر شکل) نتوپلاستیک توسط رتروویروس‌ها به شانس الحاق پروویروس به نقطه‌ای در ژنوم که منجر به بیان یک ژن سلولی (پروتوآنکوژن) می‌شود، بستگی دارد (به علت بیان نامنظم، ژن مربوطه دچار ترانسفورماسیون می‌شود). به عنوان مثال، ویروس لکوزیس ماکیان موجب بیان ژن myc و در نتیجه لوئوسمی سلول B می‌گردد. بعضی رتروویروس‌ها در نزدیکی محل الحاق، دارای ژن‌های محدود شده و تغییر یافته سلولی می‌باشند و این آنکوژن‌های ویروسی قادر به ایجاد و ترانسفورماسیون در سلول مبتلای میزبان می‌باشند. اکثر ویروس‌هایی که دارای آنکوژن هستند، قسمتی از ژنوم خود را که جهت تکثیر مورد نیاز است، از دست داده‌اند. چنین ویروس‌هایی جهت تکثیر به ویروس‌های کمک‌کننده نیاز دارند، این پدیده می‌تواند نادر بودن

رتروویروس‌های تغییر شکل دهنده حاد در طبیعت را توجیه کند. همه رتروویروس‌های انسانی که تاکنون شناخته شده‌اند، اگر ژن بوده و به صورت حاد تغییر شکل دهنده نیستند (یعنی دارای آنکوژن تغییر شکل دهنده نیستند).

این ویژگی‌های مشخص رتروویروس‌ها منجر به استفاده از آنها در تلاش‌های آزمایشگاهی به عنوان یک ناقل جهت وارد نمودن ژن‌های خاص در انواع سلول‌های مشخص، گردیده است، به این فرایند ژن‌تراپی یا انتقال ژن گویند. از این فرایند می‌توان در ترمیم نقص ژنتیکی یا ایجاد یک ویژگی جدید با کاربردهای درمانی، سود جست؛ به عنوان مثال می‌توان ژنی (مثلاً تیمیدین کیناز) را وارد کرد که سلول‌های توموری را مستعد کشته شدن توسط دارو (مثل گانسیکلوویر) نماید. یکی از نگرانی‌هایی که در مورد کاربرد رتروویروس‌ها به عنوان ناقل در انسان‌ها وجود دارد، این است که ممکن است ویروس‌هایی که چرخه تکثیر کامل دارند باعث تکثیر اندوژن رتروویروس با نتایجی غیرقابل پیش‌بینی گردند. این نگرانی تنها در حد تئوری نیست، به طوری که شناسایی پروتئین‌های سطحی سلول‌های سرطانی که توسط توالی‌های اندوژن رتروویروسی رمزدی شده‌اند، نشان می‌دهد که وقایع ژنتیکی که منجر به بروز کانسر شده‌اند، قادرند این سلول‌های غالباً خاموش را فعال سازند.

ویروس لنفو تروپیک سلول T انسانی

ویروس HTLV-1 (یک دلتا رتروویروس) در سال ۱۹۸۰ از رده سلولی لنفوم سلول T در بیماری که در ابتدا تشخیص لنفوم پوستی سلول T برای او مطرح بود، جدا گردید. بعداً مشخص شد که بیمار مذکور به نوع مشخصی از لنفوم (که برای اولین بار از ژاپن گزارش شد) به نام لوئوسمی / لنفوم سلول T بزرگسالان^۱ (ATL) مبتلا بوده است. یافته‌های سرولوژیک نشان داده‌اند که HTLV-1 عامل حداقل دو بیماری مهم می‌باشد: یکی ATL و دیگری پاراپلازای اسپاستیک گرمسیری که میلوپاتی وابسته به HTLV-1 (HAM)^۲ نیز نامیده می‌شود. همچنین ممکن است HTLV-1 در درمانیت عفونی، آرتریت، یووئیت و سندرم شوگرن نقش داشته باشد.

دو سال پس از جداسازی HTLV-1، HTLV-2 از یک بیمار مبتلا به نوعی غیرمعمول از لوئوسمی سلول مویی که سلول‌های T را مبتلا کرده بود، جدا شد. مطالعات اپیدمیولوژیک روی

1- Adult T- cell leukemia/ Lymphoma

2- HTLV-1- associated myelopathy

کمپلکس‌های بازسازی کروماتین. ژن‌های فعال شده توسط tax، عموماً توسط فاکتورهای نسخه‌برداری c-rel/ NF- κ B و خانواده‌های پروتئینی عناصر اتصالی پاسخ AMP حلقوی (CREB) کنترل می‌شوند. معلوم نیست که چگونه این القاء بیان ژن میزبان منجر به تغییر شکل نئوپلاستیک می‌گردد؛ tax می‌تواند با G1 و نقاط کنترل میتوز در چرخه سلولی تداخل پیدا کند، آپوتوز را مهار کند، ترمیم DNA را مهار کند، و روند تکثیر سلول T غیروابسته به آنتی‌ژن را ترغیب کند. ایجاد یک حلقه سیتوکین - اتوکین به عنوان علت بیان شده است ولی اینترلوکین ۲، سیتوکین اصلی آن نیست. احتمال دخالت IL-4، IL-7، IL-15 نیز مطرح شده است.

با توجه به بیان و عرضه نامنظم tax در سلول‌های ATL، احتمال داده می‌شود که tax در مراحل اولیه تغییر شکل (ترانسفورماسیون) نقش مهمی داشته باشد ولی جهت حفظ حالت تغییر شکل یافته، ضروری نباشد. نقش حفظ حالت بر عهده بیان hbx است. همانگونه که از اپیدمیولوژی عفونت HTLV-1 مشخص است، تغییر شکل سلول عفونی، پدیده‌ای نادر بوده و ممکن است به برخوردهای ناهمگون ژنتیکی دوم، سوم یا چهارم بستگی داشته باشد. هیچ ناهنجاری کروموزومی ثابتی در ATL توصیف نشده است؛ با این وجود آنوپلوئیدی شایع است، و موارد منفردی از جهش‌های p53 و جابجایی ژن‌های گیرنده سلول T، روی کروموزم ۱۴ گزارش شده است. ممکن است tax انواع خاصی از آنزیم‌های ترمیم DNA را محدود کرده و اجازه دهد که آسیب‌های ژنتیکی که بایستی به طور طبیعی ترمیم گردند، روی هم تجمع پیدا کنند. با این وجود، هنوز پاتوژنز مولکولی نئوپلازی ناشی از HTLV-1 به طور کامل معلوم نشده است.

■ خصوصیات عفونت HTLV-1

اپیدمیولوژی عفونت HTLV-1 حداقل به سه طریق منتقل می‌گردد: از مادر به کودک، خصوصاً توسط شیر مادر؛ از طریق فعالیت جنسی و معمولاً از مرد به زن؛ و خون، از طریق انتقال خون آلوده یا سوزن‌های آلوده. شایع‌ترین شیوه انتقال به صورت پری‌ناتال (حوالی تولد) است. در مقایسه با HIV که می‌تواند به صورت مستقل از سلول منتقل شود، HTLV-1 کمتر عفونت‌زا بوده و انتقال آن معمولاً به تماس سلول به سلول نیاز دارد. HTLV-1 در جنوب شرقی ژاپن و اقیانوس اندمیک بوده و

HTLV-2 نتوانستند ارتباط مشخصی را بین این ویروس و ایجاد بیماری نشان دهند. به صورت مشابه، HTLV-3 و HTLV-4 هم شناسایی شده‌اند اما ارتباط مشخصی با بیماری ندارند.

■ بیولوژی و بیولوژی مولکولی

از آنجایی که بیولوژی HTLV-1 و HTLV-2 یکسان است، لذا بحث زیر روی HTLV-1 متمرکز است.

پروتئین حامل گلوکز ۱ انسانی (GLUT-1) به عنوان گیرنده HTLV-1 عمل می‌کند و احتمالاً این نقش را همراه با نورولپتین ۱ (NRP1) و پروتئوگلیکان هپاران سولفات اعمال می‌کند. به نظر نمی‌رسد که پروتئوگلیکان‌های هپاران سولفات در ورود سلولی HTLV-2 نقشی داشته باشند. معمولاً تنها سلول‌های T به نحو بهتری آلوده می‌شوند، اما گاهی گرفتاری سلول‌های B و سایر سلول‌ها نیز دیده شده است. شایع‌ترین نتیجه عفونت با HTLV-1، حمل پنهانی پروویروس متصل شده به صورت تصادفی به درون سلول‌های CD4+ T است. HTLV-1 حاوی انکوژن نبوده و به درون محل منحصر به فردی در ژنوم الحاق نمی‌گردد. در واقع اکثر سلول‌های مبتلا هیچ محصولی از ژن ویروسی را تولید نمی‌کنند. تنها محصول ژن ویروسی که معمولاً در سلول‌های توموری تغییر شکل یافته توسط HTLV-1 در داخل بدن بیان می‌شود، hbx است. ژن tax اگرچه برای فرایند تغییر شکل حیاتی است، اما در سلول‌های توموری بسیاری از بیماران مبتلا به ATL بیان نمی‌گردد (احتمالاً به دلیل ایمنی‌زایی سلول‌های بیان‌کننده tax). در عوض سلول‌هایی که در محیط آزمایشگاه، تغییر شکل پیدا کرده‌اند، RNA ویروس HTLV-1 را به شکل فعال نسخه‌برداری کرده و ویرون‌های عفونی را پدید می‌آورند. اکثر رده‌های سلولی تغییر شکل یافته توسط HTLV-1 نتیجه عفونت یک سلول T طبیعی میزبان در محیط آزمایشگاه می‌باشند. مشخص نمودن رده‌های سلولی حاصل از سلول‌های ATL مشکل است.

هر چند خود tax به DNA متصل نمی‌شود، در هسته قرار دارد و موجب تظاهر طیف وسیعی از محصولات ژنی سلول میزبان می‌گردد، آنها عبارتند از: فاکتورهای نسخه‌برداری (خصوصاً c-rel/ nuclear factor κ B [NF- κ B] ets-1,2 و اعضای خانواده fos/jun)، سیتوکین‌ها (مانند اینترلوکین ۲، فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت - ماکروفاژ، و فاکتور نکروز توموری [TNF])، پروتئین‌های غشاء و گیرنده‌ها (مولکول‌های سازگاری بافتی اصلی [MHC] و گیرنده آلفای اینترلوکین ۲) و



شکل ۴-۲۰۱ توزیع جهانی

عفونت HTLV-1. کشورهایی که شیوع این عفونت در آنها ۱ تا ۵ درصد است با رنگ قرمز مشخص شده‌اند. توجه داشته باشید که توزیع این بیماران آلوده در کشورهای اندمیک یکسان نیست. برای مثال، ساکنان جنوب غربی ژاپن و شمال شرقی برزیل در مقایسه با سایر مناطق این کشورها بیشتر مبتلا می‌شوند.

بیش از یک میلیون نفر در این مناطق به آن مبتلا هستند. آنتی‌بادی‌های ضد HTLV-1 در سرم حدود ۳۵٪ از اهالی اُکیناوا، ۱۰٪ از ساکنین جزیره ژاپنی کیوشو و کمتر از ۱٪ ساکنین مناطق غیر اندمیک ژاپن وجود دارد. علی‌رغم شیوع بالای عفونت HTLV-1، سالانه تنها نزدیک به ۵۰۰ مورد ATL در این مناطق تشخیص داده می‌شود. مناطق دیگری که دسته‌هایی از عفونت در آنجا دیده شده عبارتند از: شرق آسیا، مانند تایوان؛ حوزه دریای کارائیب شامل شمال شرقی آمریکای جنوبی؛ شمال غربی آفریقای جنوبی؛ در مرکز و جنوب آفریقا؛ در ایتالیا، اسرائیل، ایران، و گینه نو؛ در قطب شمال؛ و در قسمت جنوب شرقی ایالات متحده (شکل ۴-۲۰۱). حدود ۵۱۰ میلیون نفر در سراسر جهان به HTLV-1 آلوده هستند.

میلوپاتی آتاکسیک یا اسپاستیک پیشرونده که در یک فرد HTLV-1 مثبت (کسی که دارای آنتی‌بادی‌های سرمی علیه HTLV-1 است) رخ می‌دهد، ممکن است به دلیل عفونت مستقیم سیستم عصبی با ویروس باشد، اما تخریب راه‌های پیرامیدال توسط سلول‌های CD4+ T آلوده به HTLV-1 رخ می‌دهد؛ در عفونت با HIV یا HTLV-2 نیز ممکن است چنین اختلالی رخ دهد. در موارد نادری، بیماران مبتلا به HAM از نظر سرمی منفی هستند ولی دارای آنتی‌بادی قابل اندازه‌گیری علیه HTLV-1 در مایع مغزی نخاعی (CSF) هستند.

خطر تجمعی بروز ATL در طول زندگی بیماران آلوده به HTLV-1، ۳٪ است (این خطر در مردان سه برابر زنان می‌باشد)؛ خطر تجمعی HAM نیز مشابه ATL می‌باشد (۴٪) با

این تفاوت که زنان بیشتر از مردان گرفتار می‌شوند. انتشار این دو بیماری با انتشار HTLV-1 همپوشانی دارد و بیش از ۹۵٪ بیماران مبتلا، شواهد سرولوژیک عفونت با HTLV-1 را نشان می‌دهند. دوره نهفتگی بین عفونت و ظهور بیماری برای ATL ۲۰ تا ۳۰ سال است. در مورد HAM، متوسط طول دوره نهفتگی حدود ۳/۳ سال می‌باشد (بین ۴ ماه تا ۳۰ سال). در حالی که حدود ۲۰٪ بیماران مبتلا به HAM، ویروس HTLV-1 را از خون آلوده کسب کرده‌اند، ولی بروز ATL در بیماران آلوده شده توسط فرآورده‌های خونی نادر است. ATL در افرادی که حوالی تولد (پری‌ناتال) آلوده شده‌اند، شایع‌تر است، در حالی که HAM در افرادی شایع‌تر است که از طریق تماس جنسی آلوده شده‌اند.

بیماری‌های مربوطه • ATL چهار نوع بالینی از نتوپلازی ناشی از HTLV-1 توصیف شده است که عبارتند از: حاد، لنفوماتوز، مزمن و خاموش^۱. همه این تومورها، ناشی از تکثیر مونوکلونال سلول‌های CD4+ T بعد تیموسی هستند که پروویروس‌ها به آنها ملحق شده و ژن گیرنده سلول T کلونال آنها، بازآرایی شده است.

ALT حاد حدود ۶۰٪ از بیمارانی که دچار بدخیمی می‌شوند، به ATL کلاسیک حاد مبتلا هستند؛ این نوع ATL با یک دوره علایم بالینی مقدماتی کوتاه (حدود ۲ هفته بین علایم اولیه و

باشد. تشخیص، براساس یافتن سلول‌های ATL در CSF صورت می‌گیرد (فصل ۱۰۸).

ATL لنفوماتوز نوع لنفوماتوز ATL در حدود ۲۰٪ بیماران رخ داده و از نظر تاریخچه طبیعی و سیر بالینی همانند نوع حاد است با این تفاوت که سلول‌های غیرطبیعی در گردش، نادر بوده و لنفادنوپاتی وجود دارد. بافت‌شناسی این نوع لنفوم متغیر است ولی تأثیری روی تاریخچه طبیعی بیماری ندارد. در مجموع براساس محل تولد («ایدمیولوژی» را در بالا مشاهده کنید) و وجود ضایعات پوستی و هیپرکلسمی، به تشخیص شک می‌کنیم. با شناسایی آنتی‌بادی‌های ضد HTLV-1 در سرم این تشخیص قطعی می‌گردد.

ATL مزمن بیماران مبتلا به نوع مزمن ATL معمولاً سطح سرمی کلسیم و لاکتات دهیدروژناز نرمال داشته و هیچ نوع درگیری CNS، استخوان یا دستگاه گوارش ندارند. متوسط دوره بقا در این بیماران ۲ سال است. در بعضی از موارد، ATL مزمن به سمت نوع حاد ATL پیشرفت می‌کند.

ATL خاموش کمتر از ۵٪ بیماران، به نوع خاموش ATL مبتلا می‌گردند. در این نوع از ATL، سلول‌های بدخیم دچار الحاق پروویروس مونوکلونال گردیده‌اند؛ کمتر از ۵٪ سلول‌های خون محیطی، اختلالات مورفولوژیک تبیین دارند؛ هیپرکلسمی، آدنوپاتی و هپاتواسپلنومگالی به وجود نمی‌آید؛ CNS، استخوان‌ها و دستگاه گوارش درگیر نیستند و ممکن است ضایعات پوستی و ریوی دیده شوند. به نظر می‌رسد متوسط دوره بقا در این زیرگروه کوچک از بیماران، ۵ سال یا بیشتر باشد.

HAM (پاراپلازماستیک گرمسیری) برخلاف ATL که در آن مردان کمی بیشتر از زنان گرفتار می‌شوند، HAM به طور نامتناسبی زنان را گرفتار می‌کند. HAM از جهات خاصی شبیه اسکروز متعدد (MS) می‌باشد (فصل ۴۴۴). ظهور HAM بی‌سر و صدا است. نشانه‌های این بیماری عبارتند از ضعف یا سفتی یک یا هر دو پا، درد پشت و بی‌اختیاری ادراری. معمولاً تغییرات حسی خفیف است ولی ممکن است نوروپاتی محیطی ایجاد گردد. این بیماری عموماً به شکل میلوپاتی توراسیک با سیر آهسته و بدون بهبود درمی‌آید؛ یک سوم از بیماران طی ۱۰ سال پس از تشخیص زمین‌گیر می‌شوند و نیمی از بیماران در

تشخیص فاصله است) و یک سابقه طبیعی تهاجمی (متوسط زمان زنده ماندن، ۶ ماه است) مشخص می‌گردد. تابلوی بالینی عمدتاً نشان‌دهنده موارد زیر است: ضایعات سریعاً پیشرونده پوستی، درگیری ریوی، هیپرکلسمی و لنفوسیتوز همراه با سلول‌های حاوی هسته لوب‌دار یا «شبه گل» (شکل ۱۰۸۷). سلول‌های بدخیم دارای پروویروس‌های مونوکلونال ملحق شده بوده و در سطح‌شان CD25, CD3, CD4 (گیرنده‌های IL-2 با میل ترکیبی کم) را عرضه می‌کنند. سطح سرمی CD25 می‌تواند به عنوان یک نشانگر تومور مورد استفاده قرار گیرد. آنمی و ترومبوسیتوپنی در این بیماران نادر است. ممکن است افتراق ضایعات پوستی از ضایعات مایکوزیس فونگوئیدس مشکل باشد. ضایعات لیتیک استخوانی، که شایع هستند، حاوی سلول‌های توموری نیستند ولی در عوض از سلول‌های استئولیتیکی تشکیل شده‌اند که معمولاً فعالیت استئوبلاستیک ندارند. علی‌رغم تابلوی لوسمیک، در اکثر موارد درگیری مغز استخوان به صورت پراکنده می‌باشد.

هیپرکلسمی در مبتلایان به ATL، چند عاملی است؛ سلول‌های توموری، تولیدکننده عوامل فعال‌کننده استوکلاست (IL-1 , $\text{TNF-}\alpha$) و لنفوتوکسین) بوده و همچنین می‌توانند یک مولکول شبه هورمون پاراتیروئید را نیز تولید کنند. بیماران مبتلا به یک نقص ایمنی زمینه‌ای نیز دارند که آنها را مستعد ابتلا به عفونت‌های فرصت‌طلب نظیر عفونت‌هایی که در مبتلایان به ایدز دیده می‌شود، می‌نماید (فصل ۲۰۲). پاتوژن این نقص ایمنی نامعلوم است. انفیلتراسیون‌های ریوی در مبتلایان به ATL در نیمی از موارد نشان‌دهنده انفیلتراسیون لوسمیک و در نیم دیگر از موارد نشان‌دهنده عفونت‌های فرصت‌طلب با ارگانیزم‌هایی نظیر پنوموسیتیس و سایر قارچ‌ها می‌باشد. علائم گوارشی تقریباً همیشه در اثر عفونت فرصت‌طلب پدید می‌آیند. استروئیدلویید استرکوراالیس یک عفونت انکلی دستگاه گوارش است که الگوی توزیع آندمیک آن مشابه HTLV-1 می‌باشد. همچنین افراد آلوده به HTLV-1 که به این انگل مبتلا هستند ممکن است بیشتر یا سریع‌تر از افراد غیرمبتلا به استروئیدلویید دچار ATL شوند. غلظت‌های سرمی لاکتات دهیدروژناز و الکالین فسفاتاز غالباً در ATL افزایش یافته است. حدود ۱۰٪ بیماران درگیری لپتومننژ دارند که منجر به بروز علائمی نظیر ضعف، تغییر وضعیت ذهنی، پاراستزی و/یا سردرد در آنان می‌گردد. برخلاف سایر انواع لنفوم‌های سیستم اعصاب مرکزی (CNS)، ATL می‌تواند با میزان پروتئین طبیعی در CSF همراه

این زمان قادر به راه رفتن بدون کمک نیستند. این بیماران به پاراپارزی یا پاراپلژی اسپاستیک همراه با هیپر رفلکسی، کلونوس مج پا، پاسخ‌های اکستانسور کف پا دچار می‌گردند. معمولاً عملکرد شناختی نرمال است و اختلالات اعصاب مغزی غیرمعمول است.

MRI در این بیماران نشانگر ضایعاتی هم در ماده سفید و هم در نواحی پاراونتریکولار مغز و همچنین نخاع می‌باشد. بررسی پاتولوژیک نخاع، دژنراسیون قرینه ستون‌های جانبی، از جمله مسیرهای کورتیکو اسپانیال را نشان می‌دهد؛ در بعضی از موارد ستون‌های خلفی نیز درگیرند. در منتر نخاعی و پارانشیم نخاع، اینفیلتراسیون سلول‌های التهابی که شامل سلول‌های CD8+ T می‌شود همراه با تخریب میلین دیده می‌شود.

HTLV-1 معمولاً در سلول‌های CNS یافت نمی‌شود ولی ممکن است در تعداد کمی از لنفوسیت‌های موجود در CSF شناسایی گردد. به طور کلی، تکثیر HTLV-1 در HAM بیشتر از ATL است و بیمار مبتلا به HAM پاسخ ایمنی قویتری در برابر ویروس نشان می‌دهد. آنتی‌بادی‌های ضد HTLV-1 در سرم مبتلایان به HAM وجود دارد و از آنجایی که در اکثر موارد تیتراهای این آنتی‌بادی‌ها در CSF بیشتر از سرم است، به نظر می‌رسد که آنتی‌بادی‌ها در CSF تولید می‌شوند. پاتوفیزیولوژی HAM به صورت القای تخریب خودایمنی سلول‌های عصبی توسط سلول‌های T است که این سلول‌های T برای اجزای ویروس نظیر پروتئین‌های Tax یا Env اختصاصی هستند. یک تئوری این است که ممکن است استعداد ابتلا به HAM مربوط به حضور آلل‌های آنتی‌ژن لکوسیت انسانی (HLA) باشد که قادرند آنتی‌ژن‌های ویروسی را به نحوی عرضه کنند که منجر به خودایمنی گردد. اطلاعات موجود برای تأیید این ارتباط با HLA کافی نیست. هر چند ثابت شده است که آنتی‌بادی‌های سرم بیماران مبتلا به HAM به یک آنتی‌ژن اختصاصی نورون متصل می‌شوند (پروتئین هترونوکلئار ریونوکلئار A1 [hnRNP A1]) و در شرایط آزمایشگاهی در انتقال عصبی تداخل ایجاد می‌کند.

مشخص نیست که چه عواملی موجب می‌شوند که عفونت HTLV-1 منجر به بروز بیماری گردد و در صورت بروز عفونت چه عاملی موجب القای نئوپلاسم (ATL) یا اختلال خودایمنی (HAM) می‌شود. اختلافاتی در سویه‌های مختلف ویروسی، استعداد هاپلوتیپ‌های خاص MHC، راه عفونت HTLV-1 به بدن، تعداد ویروس‌های وارد شده به بدن (Viral load) و ماهیت پاسخ ایمنی وابسته به HTLV-1، از جمله عواملی

مفروض هستند اما اطلاعات مستند موجود بسیار اندک می‌باشد.

سایر بیماری‌های احتمالی ناشی از HTLV-1 حتی در غیاب یک تابلوی بالینی کامل از HAM، اختلال کارکرد مثانه در زنان آلوده به ویروس HTLV-1 شایع است. مناطقی که HTLV-1 اندمیک است، بیماری‌های التهابی و خودایمنی گوناگونی به این ویروس نسبت داده شده است، آنها عبارتند از: یووئیت، درماتیت، پنومونیت، آرتریت روماتوئید و پلی‌میوزیت. با این وجود، تاکنون رابطه علت و معلول بین HTLV-1 و این بیماری‌ها تأیید نشده است.

پیشگیری در مناطق اندمیک، زنان نباید به کودکان خود شیر بدهند و اهداکنندگان خون باید از نظر آنتی‌بادی‌های سرمی ضد HTLV-1 غربالگری شوند. همانند پیشگیری از عفونت HIV، روابط جنسی سالم و اجتناب از سوزن‌های مشترک در پیشگیری از HTLV-1 مهم می‌باشند.

درمان

عفونت HTLV-1

در تعداد کمی از بیماران که دچار بیماری ناشی از HTLV-1 می‌گردند، درمان‌ها، قطعی نیستند. در بیماران مبتلا به نوع حاد و لنفوماتوز ATL، بیماری به سرعت پیشرفت می‌کند. هیپرکلسمی معمولاً با تجویز گلوکوکورتیکوئید و درمان سیتوتوکسیک علیه نئوپلاسم کنترل می‌شود. تومور به شیمی درمانی ترکیبی که در سایر انواع لنفوما به کار می‌رود، پاسخ بسیار مناسبی می‌دهد؛ با این وجود، بیماران مستعد ابتلا به عفونت‌های باکتریال و فرصت‌طلب بوده و در بسیاری از بیماران، ATL طی ۴ تا ۱۰ ماه پس از فروکش کردن، مجدداً عود می‌کند. استفاده از ترکیبی از اینترفرون آلفا و زیدوودین میزان بقای بیمار را افزایش می‌دهد. از آنجایی که تکثیر ویروسی ارتباط واضحی با پیشرفت ATL ندارد، لذا احتمالاً اثر زیدوودین بیشتر ناشی از اثرات سیتوتوکسیک (به عنوان یک آنالوگ تیمیدین خاتمه دهنده زنجیره) آن است تا ناشی از اثرات ضدویروسی. مجموعه‌هایی خاص، میزان‌های بالایی از پاسخ و میزان بقاء پنج ساله ۴۰٪ را گزارش کرده‌اند؛ با وجود این، این میزان پاسخ جهانی نبوده است. LSG15، یک برنامه شیمی درمانی چند دارویی در ژاپن است. این درمان در تقریباً ۱/۳ از بیماران

آلوده، از آسیا به آمریکا آورده شده است. احتمالاً شیوه انتقال HTLV-2 همانند HTLV-1 بوده (به توضیحات قبلی مراجعه کنید) ولی انتقال جنسی آن مشکل‌تر از HTLV-1 است.

مطالعه کوهورت‌های بزرگ استفاده‌کننده از مواد مخدر تزریقی با استفاده از روش‌های سرولوژی که می‌توانند HTLV-1 را از HTLV-2 به شکل قابل اعتمادی افتراق دهند، نشان می‌دهد که اکثریت افراد HTLV مثبت را افراد آلوده با HTLV-2 تشکیل می‌دهند. شیوع سرمی HTLV در یک گروه ۷۸۴۱ نفری از استفاده‌کنندگان از مواد مخدر تزریقی در مراکز درمان دارویی بالتیمور، شیکاگو، لوس آنجلس، نیوجرسی (آسپوری پارک و ترنتون)، نیویورک (بروکلین و هارلم)، فیلادلفیا و سان آنتونیو، ۲۰/۹٪ بود که بیش از ۹۷٪ از موارد ناشی از HTLV-2 بوده است. شیوع سرمی HTLV-2 در جنوب غربی و ناحیه میدوست بیشتر از شمال شرقی بود. در عوض، شیوع سرمی HIV-1 در شمال شرقی بیشتر از جنوب غربی یا ناحیه میدوست گزارش شد. حدود ۲٪ افراد تحت مطالعه، هم به HIV-1 و هم به HTLV-2 آلوده بودند. شیوع سرمی HTLV-2 به صورت خطی با افزایش سن افزایش می‌یافت. احتمال ابتلای زنان به HTLV-2 به طور قابل ملاحظه‌ای بیشتر از مردان بود و چنین تصور می‌شود که این ویروس از مرد به زن به نحو مؤثری انتقال می‌یابد تا از زن به مرد.

بیماری‌های مربوطه گرچه HTLV-2 از یک بیمار مبتلا به یک واریانت سلول T از لوسمی سلول مویی جدا شده است ولی ارتباطی بین این ویروس و یک بیماری خاص یافت نشده و در واقع این ویروس به عنوان "a virus searching for a disease" تلقی می‌گردد. در عین حال شواهد رو به افزایش مبتنی بر نقش HTLV-2 در بیماری‌های خاص عصبی، خونی و پوستی وجود دارند. این داده‌ها نیاز به تأیید دارند، خصوصاً جهت روشن کردن موضوع و رفع سردرگمی قبلی که در مورد شیوع نسبی HTLV-1 و HTLV-2 در میان استفاده‌کنندگان از مواد مخدر تزریقی به وجود آمده بود.

پیشگیری اجتناب از به کار بردن سوزن مشترک، پابندی به تماس جنسی سالم، غربالگری خون (با ردیابی HTLV-1 که خود به خود HTLV-2 را نیز مشخص می‌کند) و اجتناب از شیردهی زنان مبتلا، اصول پیشگیری از گسترش HTLV-2 می‌باشند.

به پاسخ‌های کامل و در حدود نیمی از آنان به بقاء بیش از ۲ سال رسیده است؛ با این حال، میانگین زمان بقاء حدود ۱۳ ماه است. درمان با دوز بالا همراه با پیوند مغز استخوان، درمانی است که در ژاپن بسیار مورد آزمون قرار گرفته است. این درمان تأثیری در متوسط بقاء نداشته؛ با این حال، تا ۲۵٪ از بیماران به مدت ۴ سال، بدون بیماری زنده می‌مانند. در میان بیماران با عود ATL، استفاده از لنالیدوماید با ۴۲٪ پاسخ همراه بوده، و با وجود یک دوره کوتاه بقاء ۴ ماهه که بدون پیشرفت بیماری است، بقاء متوسط را تا ۲۰ ماه وسعت داده است. درمان با مگامولیزوماب (یک آنتی‌بادی علیه CCR4 [گیرنده‌ای برای تعدادی از کموکلین‌ها، مانند RANTES و TARC])، زمانی که به شیمی‌درمانی اضافه شود، میزان پاسخ را بهبود می‌بخشد. در یک رویکرد تجربی، استفاده از آنتی‌بادی نشان‌دارنده با ایتريوم ۹۰ یا آنتی‌بادی کونزوگه با توکسین علیه گیرنده IL-2 مفید به نظر رسید اما این درمان به طور گسترده در دسترس نیست. می‌توان با بیماران مبتلا به نوع مزمن یا خاموش ATL با یک رویکرد انتظاری برخورد نمود؛ به این صورت که کلیه عفونت‌ها درمان شود و بیمار از نظر بروز علائمی از پیشرفت بیماری به سمت نوع حاد، تحت نظر گرفته شود.

در بیماران مبتلا به HAM، استفاده از گلوکوکورتیکوئیدها جهت کاهش التهاب، می‌تواند تا حدودی مفید باشد. داروهای ضدویروسی در درمان HAM مؤثر نبوده‌اند. در یک مطالعه، استفاده از دانازول (۲۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز) بهبودی عصبی قابل توجه در ۵ بیمار از ۶ بیمار درمان شده ایجاد کرد، سبب بهبود بی‌اختیاری ادراری در دو مورد، کاهش اسپاستیسیت در سه مورد و بازگرداندن توانایی راه رفتن در دو بیماری که از ویلچر استفاده می‌کردند، شد. آنتی‌بادی علیه زنجیره β گیرنده IL-15 اثرات بالینی امیدوارکننده‌ای را در تعداد کمی از بیماران به همراه داشته است. فیزیوتراپی و توان‌بخشی از اجزای مهم درمان هستند.

■ خصوصیات عفونت با HTLV-2

اپیدمیولوژی HTLV-2 در تعداد مشخصی از قبایل بومی آمریکا و در آفریقا اندمیک است. عموماً این ویروس به عنوان ویروس جدیدی در نظر گرفته می‌شود که حدود ۱۰ هزار تا ۴۰ هزار سال پیش از طریق مهاجرت جوامع

ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV)

HIV-1 و HIV-2 اعضای زیر خانواده لنتی ویروس از جنس رتروویریده هستند و تنها لنتی ویروس هایی هستند که عفونت انسانی در آنها شناخته شده است. لنتی ویروس‌ها در مقایسه با ویروس‌هایی که عفونت حاد ایجاد می‌کنند (مثل ویروس آنفلوآنزا)، ویروس‌هایی با عملکرد کندتر هستند ولی در مقایسه با سایر رتروویروس‌ها اینگونه نیستند. خصوصیات عفونت حاد اولیه با HIV شبیه اکثر عفونت‌های حاد کلاسیک است. مزمن شدن خاص بیماری HIV با عنوان لنتی ویروس، همخوانی دارد. جهت آگاهی از جزئیات بیشتر در مورد HIV به فصل ۲۰۲ مراجعه کنید.

■ برای مطالعه بیشتر

- EL HAJJ H et al: Novel treatments of adult T cell leukemia lymphoma. *Front Microbiol* 11:1062, 2020.
- KATSUYA H et al: Treatment and survival among 1594 patients with ATL. *Blood* 126:2570, 2015.
- MA G et al: Multifaceted functions and roles of HBA in HTLV-1 pathogenesis. *Retrovirology* 13:16, 2016.
- MOIR S et al: Pathogenic mechanisms of HIV disease. *Annu Rev Pathol* 6:223, 2011.
- TSUKASAKI K et al: Diagnostic approaches and established treatments for adult T-cell leukemia lymphoma. *Front Microbiol* 11:1207, 2020.
- YAMAUCHI J et al: An update on human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) focusing on clinical and laboratory biomarkers. *Pharmacol Ther* 218:107669, 2021.

پنوموسیستیس جیرووکی را در (*jirovecii*) قبلاً نامیده می‌شد یا [ا] لس آنجلس در ۵ مرد هم‌جنس‌گرا که قبلاً سالم بودند و سارکوم کاپوسی (KS) بدون پنومونی پنوموسیستیس جیرووکی و دیگر عفونت‌های فرصت‌طلب در ۲۶ مرد هم‌جنس‌گرا که قبلاً سالم بودند، در نیویورک، سان‌فرانسیسکو و لس‌آنجلس را گزارش کرد. این بیماری به زودی در مردان و زنانی که از داروهای تزریقی استفاده می‌کردند؛ در دریافت‌کنندگان خون و مبتلایان به هموفیلی؛ زنانی که بودند؛ شریک جنسی مردان مبتلا به زاده شده AIDS و کودکانی که از مادران مبتلا به از یک بیمار AIDS بودند شناخته شد. در سال ۱۹۸۳، ۱۹۸۴ به وضوح HIV دچار لنفادنوپاتی جدا شد و در سال مشخص شد که این ویروس عامل ایدز است. در سال ۱۹۸۵ نوعی تست الایزای حساس ابداع شد که در ابتدا در ایالات چشم‌انداز و نحوه تحول اپیدمی سایر ملل توسعه HIV متحده و HIV و AIDS یافته و درنهایت در کشورهای در حال توسعه در HIV سرتاسر دنیا را آشکار ساخت (مبحث «عفونت در سراسر HIV جهان» را ببینید). گسترش حیرت‌آور پاندمی، پاتوژن (هم جهان با افزایش اطلاعات در مورد ویرولولژی ویرولولژیک و هم ایمونولوژیک)، درمان بیماری ناشی از عفونت، درمان و همراه بود. HIV پروفیلاکسی بیمارهای فرصت‌طلب ناشی از عفونت با بسیار وسیع HIV و پیشگیری از عفونت HIV جریان اطلاعاتی مرتبط با بیماری ناشی از همچنان در حال HIV بوده و گسترش است و برای یک مراقب بهداشت عمومی، آگاهی از آخرین مقالات غیرممکن است. هدف این فصل ارائه آخرین پاتوژن، درمان و HIV اطلاعات موجود در زمینه‌ی این اپیدمی، پیشگیری آن و دورنمای تولید واکسن می‌باشد. در مجموع هدف اصلی، فراهم آوردن یک پایه‌ی علمی قوی و راهکارهایی عملی HIV جهت برخورد ماهرانه با بیمار مبتلا به می‌باشد.

■ تعریف

سیستم طبقه‌بندی فعلی CDC برای عفونت HIV و ایدز، بیماران را بر اساس تظاهرات بالینی مرتبط با عفونت HIV و شمارش لنفوسیت‌های CD4+ T طبقه‌بندی می‌کند. یک مورد HIV تأیید شده می‌تواند در یکی از ۵ مرحله عفونت HIV (۰، ۱، ۲، ۳ یا ناشناخته^۱) قرار گیرد. در صورتی که فرد یک تست HIV منفی طی شش ماه از تشخیص اول عفونت HIV داشته باشد، در

بیماری ناشی از ویروس نقص ایمنی انسانی: اپیدمی و اختلالات وابسته

Anthony S. Fauci, Gregory K. Folkers,
H. Clifford Lane

ایدز برای اولین بار در تابستان سال ۱۹۸۱ در ایالات متحده زمانی شناخته شد که مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها در (CDC) *P. carinii* آمریکا مواردی از وقوع غیرمنتظره پنومونی

مرحله‌ی ۰ قرار می‌گیرد، و تا شش ماه پس از تشخیص نیز در همان مرحله باقی می‌ماند. بیماری پیشرفته HIV (AIDS)، اگر همراه با تشخیص یک عفونت فرصت‌طلب مشخص یا بیش‌تر باشد، در مرحله‌ی ۳ طبقه‌بندی می‌شود (جدول ۱-۲۰۲). در غیر این صورت طبقه‌بندی براساس نتیجه‌ی تست‌های شمارش لنفوسیت CD4+ T و معیارهای ایمونولوژیک صورت می‌گیرد (جدول ۲-۲۰۲). اگر بیمار شامل هیچ یک از این معیارها نباشد (برای مثال به علت نبود اطلاعات در نتیجه‌ی تست شمارش لنفوسیت CD4+ T)، در مرحله ناشناخته (U)، طبقه‌بندی می‌گردد.

تعریف و معیارهای طبقه‌بندی AIDS وسیع و پیچیده هستند و بیش‌تر برای اهداف نظارتی مشخص شده‌اند تا برای مراقبت‌های عملی از بیماران. بنابراین پزشکان نباید بر اینکه بیمار شامل تعریف اکید ایدز می‌شود یا نه تأکید کنند، بلکه باید به بیماری HIV به صورت طیف متغیری که شامل عفونت اولیه، یا یا بدون سندرم حاد، مرحله‌ی نسبتاً بی‌علامت، و مراحل پیشرفته همراه با عفونت‌های فرصت‌طلب است، بنگرد (نگاه کنید به «پاتوفیزیولوژی و پاتوژنز» در ادامه مطلب).

عامل اتیولوژیک

عامل اتیولوژیک ایدز، HIV می‌باشد؛ این ویروس عضوی از خانواده رتروویروس‌های انسانی (Retroviridae) و زیر خانواده‌ی لنتی ویروس‌ها (فصل ۲۰۱) است. لنتی‌ویروس‌های غیرانکوژن در سایر گونه‌های حیوانی مثل گوسفند، اسب، بز، گاو، گربه و میمون ایجاد بیماری می‌نمایند. چهار رتروویروس انسانی شناخته شده متعلق به دو گروه مجزای ویروسی هستند: ویروس‌های لنفوتروپیک T انسانی (HTLV) ۱ و ۲ که رتروویروس‌های تغییر شکل یافته هستند و ویروس‌های نقص ایمنی انسانی HIV-1 و HIV-2 که به طور مستقیم یا غیرمستقیم اثرات سیتوپاتیک می‌گذارند (فصل ۲۰۱). شایعترین علت بیماری‌های ناشی از HIV در سراسر جهان و مسلماً در آمریکا HIV-1 است که شامل چندین زیرگروه با پراکندگی‌های جغرافیای مختلف است (مبحث «هتروژنیسیته مولکولی HIV-1» را نگاه کنید). HIV-2 برای اولین بار در سال ۱۹۸۶ در بیماران غرب آفریقا شناسایی شد و کلاً محدود به همان منطقه بود. با این وجود، مواردی از این ویروس در سراسر جهان گزارش شده است که می‌توانند مرتبط به آفریقای غربی یا تماس جنسی با افراد این منطقه باشند. گروه‌های کنونی HIV-1 (M, N, O و

جدول ۱-۲۰۲. عفونت‌های فرصت‌طلب معرف مرحله‌ی ۳ (AIDS) CDC در عفونت HIV

عفونت‌های با کتریایی، متعدد یا راجعه ^a
کاندیدیاز برونش‌ها، نای یا ریه‌ها
کاندیدیاز مری
سرطان دهانه‌ی رحم، مهاجم ^b
کوکسیدیوئیدومایکوزیس، منتشر یا خارج ریوی
کریپتوکوکوزیس، خارج ریوی
کریپتوسپوریدیوزیس، روده‌ای مزمن (مدت بیش از یک ماه)
بیماری سیتومگالوویروس (به غیر از کبد، طحال یا گره‌ها)، بروز در سن بیش‌تر از یک ماه
رتینیت سیتومگالوویروس (با از دست دادن بینایی)
انسفالوپاتی مرتبط با HIV
هرپس سیمپلکس: زخم‌های مزمن (مدت بیش از یک ماه) یا برونشیت، پنومونیت، یا ازوفازیت (بروز در سن بیش از یک ماه)
هیستوپلاسموز، منتشر یا خارج ریوی
ایزوسپوریز، روده‌ای مزمن (مدت بیش از یک ماه)
سارکوم کاپوسی
لنفوم، بورکیت (یا عبارت معادل آن)
لنفوم، ایمونوبلاستیک (یا عبارت معادل آن)
لنفوم، اولیه، مرتبط با مغز
کمپلکس مایکوباکتریوم اوپوم یا مایکوباکتریوم کتراسی، منتشر یا خارج ریوی
مایکوباکتریوم توبرکلوزیس در هر مکانی، ریوی ^b ، منتشر، یا خارج ریوی
مایکوباکتریوم، گونه‌های دیگر یا گونه‌های ناشناخته، منتشر یا خارج ریوی
پنومونی پنوموسیټیس جیرووکی (قبلاً به اسم پنوموسیټیس کارنی شناخته می‌شد)
پنومونی، راجعه ^b
لوکوانسفالوپاتی چند کانونی پیش‌رونده
سپتی‌سمی سالمونلا، راجعه
توکسوپلاسموز مغز، بروز در سن بیش از یک ماه
سندرم اتلاف مرتبط با HIV

- a. فقط در کودکانی که کمتر از شش سال سن دارند.
b. فقط در بزرگسالان، نوجوانان و کودکانی که شش سال یا بیش‌تر از آن سن دارند.

(P) و HIV-2 از A تا H هستند که هر کدام احتمالاً به صورت جداگانه از مخزن پریماتی غیرانسانی به انسان منتقل شده‌اند. ویروس‌های HIV-1 احتمالاً از شامپانزه‌ها و/یا گوریل‌ها و ویروس‌های HIV-2 از میمون‌های دم دراز سیاه^۱ منتقل شده‌اند. پاندمی ایدز در ابتدا توسط ویروس‌های گروه HIV-1 M صورت گرفته است. اگرچه ویروس‌های گروه HIV-1O و HIV-2 هم در بسیاری از کشورهای توسعه‌یافته پیدا شده، اما این‌ها بیشتر سبب اپیدمی‌های منطقه‌ای شدند. عفونت‌های گزارش شده با ویروس‌های گروه N و P نادر هستند و تقریباً به‌طور کامل به ساکنین کامرون یا مسافران از کامرون محدود می‌گردند. ارتباط تاکسونومیک لنتی ویروس‌های پریمات‌ها در شکل ۲۰-۱ نشان داده شده است.

■ مورفولوژی HIV

میکروسکوپ الکترونی نشان می‌دهد که ویریون HIV یک ساختمان ۲۰ وجهی (icosahedral) است (شکل ۲۰-۲) که دارای زواید خارجی متعددی می‌باشد. این زواید از دو پروتئین پوشش اصلی تشکیل شده‌اند، یکی gp120 خارجی و دیگری gp41 درون غشائی. پوشش HIV یک هترودایمر سه قسمتی^۲ است. ویریون از سطح سلول آلوده جوانه زده (شکل ۲۰-۲A) و انواعی از پروتئین‌های سلولی میزبان را به درون دو لایه بیپیدی‌اش وارد می‌کند. ساختمان نمادین HIV-1 در شکل ۲۰-۲B نشان داده شده است.

■ چرخه همانندسازی HIV

HIV یک RNA ویروس است که علامت مشخصه آن نسخه‌برداری معکوس از RNA ژنومی به DNA توسط آنزیم ترانس کریپتاز معکوس می‌باشد. چرخه تکثیر HIV با اتصال پرکشن باقیمانده‌های در معرض نمایش سطحی در پروتئین gp120 گیرنده آن در سطح سلول میزبان یعنی مولکول CD4 آغاز می‌شود (شکل ۲۰-۳). مولکول CD4 پروتئینی ۵۵ کیلو دالتونی است که عمدتاً بر روی گروهی از لنفوسیت‌های T که مسئول عملکرد کمکی در سیستم ایمنی هستند، یافت می‌شود (فصل ۳۴۹). به محض اینکه gp120 به CD4 اتصال می‌یابد، gp120 دچار یک تغییر در شکل فضایی می‌شود که موجب تسهیل اتصال آن به یکی از دو گیرنده از گروه گیرنده‌های مشترک (co-receptors) می‌شود. دو گیرنده مشترک عمده HIV-1 عبارت‌اند از CCR5 و CXCR4. هر دوی این گیرنده‌ها

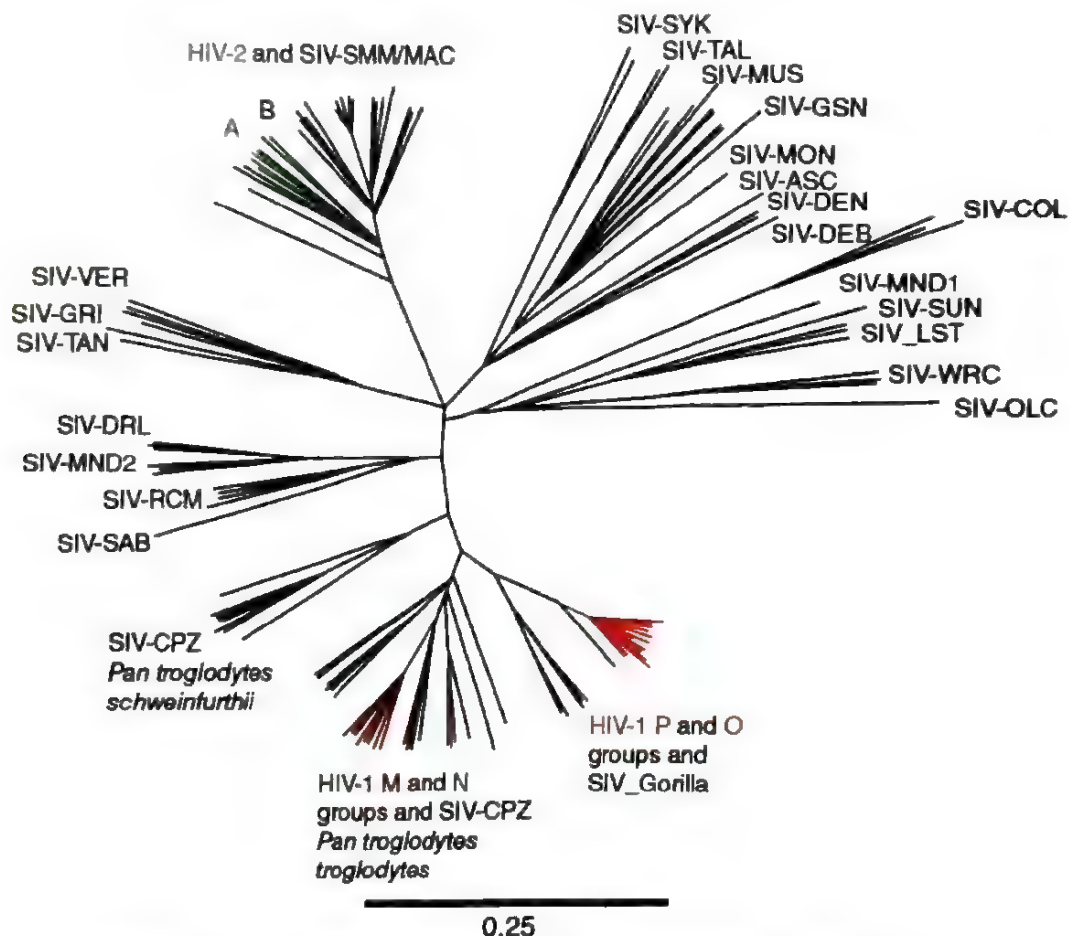
متعلق به خانواده گیرنده‌های سلولی هفت جایگاهی درون غشائی همراه با پروتئین G بوده و بکارگیری یکی یا هر دو این گیرنده‌ها توسط ویروس برای ورود به سلول، یک شاخص مهم در گرایش سلولی ویروس می‌باشد. انتشار سلول به سلول توسط مولکول‌های فرعی مثل گیرنده لکتین نوع C، DC-SIGN که بر روی سلول‌های دندریتی (DC) خاص بیان می‌شود، نیز تسهیل می‌گردد. این گیرنده‌ها تمایل زیادی برای اتصال به پروتئین غشایی gp120 HIV دارند و به سلول‌های دندریتی اجازه می‌دهد تا گسترش ویروس به سلول‌های CD4+ T را تسهیل نماید. پس از آنکه پروتئین غشایی به مولکول CD4 متصل شد و تغییرات فضایی مذکور در gp120 رخ داد، از طریق gp41 که به تازگی در معرض قرار گرفته غشای ویروس با غشای سلول میزبان ادغام می‌شود. مولکول gp41 در غشای پلاسمایی سلول هدف نفوذ می‌کند و به خاطر کنار هم قرار دادن ویریون و سلول هدف، روی خود پیچ می‌خورد (شکل ۲۰-۴). پس از ادغام شدن، برداشته شدن لایه‌ی محافظ کپسید پروتئینی شروع می‌شود، فرایندی که موجب تسهیل نسخه‌برداری معکوس می‌شود و منجر به ساخته شدن مجموعه‌ی پیش - ادغامی^۳ می‌شود که متشکل از RNA ویروسی، آنزیم‌ها و پروتئین‌های فرعی است و توسط کپسید و پروتئین‌های ماتریکس احاطه می‌شود (شکل ۲۰-۳). تمامی این اجزای ویروسی پس از اتصال، کمپلکس همانندسازی HIV را تشکیل می‌دهند که شامل پوسته خارجی کپسید است که نقش جدایی‌ناپذیری در حفاظت از نسخه‌برداری معکوس RNA ویروسی ایفا می‌کند. در ضمن اینکه این مجموعه پیش از ادغام از سیتوپلاسم عبور می‌کند تا به هسته برسد، آنزیم ترانس کریپتاز معکوس ویروس، رونویسی معکوس RNA ژنومیک به DNA را کاتالیز می‌کند که منجر به تشکیل DNA دورشته‌ای پروویروسی HIV می‌شود. در چندین مرحله چرخه‌ی همانندسازی، ویروس نسبت به عوامل سلولی متعددی که می‌توانند پیشرفت عفونت را سرکوب کنند، آسیب‌پذیر است. مخصوصاً، پروتئین سیتوپلاسمی TRIMS-α^۴ یک فاکتور محدودکننده میزبان است که با کپسیدهای رتروویروسی واکنش می‌دهد و سبب جدا شدن زودرس آنها و القای پاسخ ایمنی ذاتی می‌شود. خانواده‌ی پروتئین‌های سلولی APOBEC - آنزیم اصلاح‌کننده‌ی mRNA آپولیپوپروتئین B

1- sooty mangabeys
2- trimeric heterodimer
3- preintegration complex
4- Tripartite motif-containing protein 5-α

جدول ۲-۲۰۲. مراحل ۱-۳ عفونت HIV بر حسب شمار لنفوسیت CD4+ T مختص سن یا درصد لنفوسیت های CD4+ T بین تمام لنفوسیت ها

سن در تاریخ انجام آزمایشات لنفوسیت CD4+ T					
کمتر از یک سال		یک تا پنج سال		از شش سالگی تا بزرگسالی	
مرحله	سلول ها / μL	%	سلول ها / μL	%	سلول ها / μL
۱	$1500 \leq$	$34 \leq$	$1000 \leq$	$30 \leq$	$500 \leq$
۲	$750 - 1499$	$26 - 33$	$500 - 999$	$22 - 29$	$200 - 499$
۳	< 750	< 26	< 500	< 22	< 200

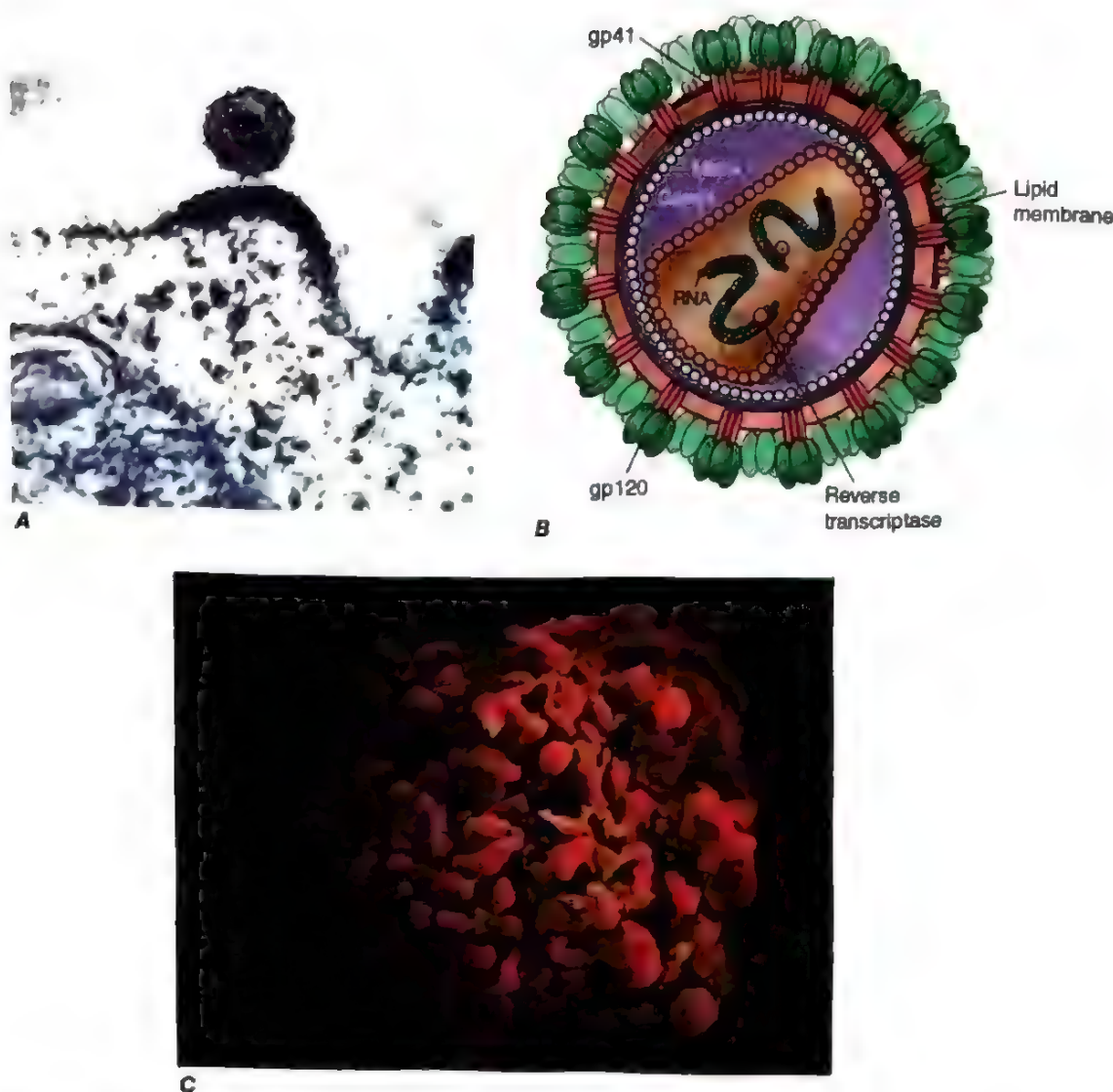
مرحله عمدتاً براساس شمارش لنفوسیت CD4+ T می باشد؛ شمارش لنفوسیت CD4+ T مقدم بر درصد لنفوسیت CD4+ T است، و درصد فقط زمانی در نظر گرفته می شود که شمارش گم شده باشد.



شکل ۱-۲۰۲ یک دیاگرام فیلوژنتیک که براساس ژنوم های تقریباً کامل (ژن های gag تا nef) ویروس های نقص ایمنی پریمات ها ترسیم شده است. معیاری که در پایین آورده شده است (۰/۲۵) نشان دهنده ۲۵٪ فاصله ژنتیکی اصلاح شده فیلوژنتیکی در سطح نوکلئوتید است. کلادهای رنگی نماینده ویروس های HIV-1 و HIV-2 مشخص شده در انسان ها پس از انتقال های نسبی اخیر از شامپانزه، گوریل و میمون sooty mangabey است.

هسته مهار کنند. پروتئین های APOBEC3 که با ویروس ها ترکیب می شوند و در سیتوپلاسم سلولی که به تازگی به عفونت

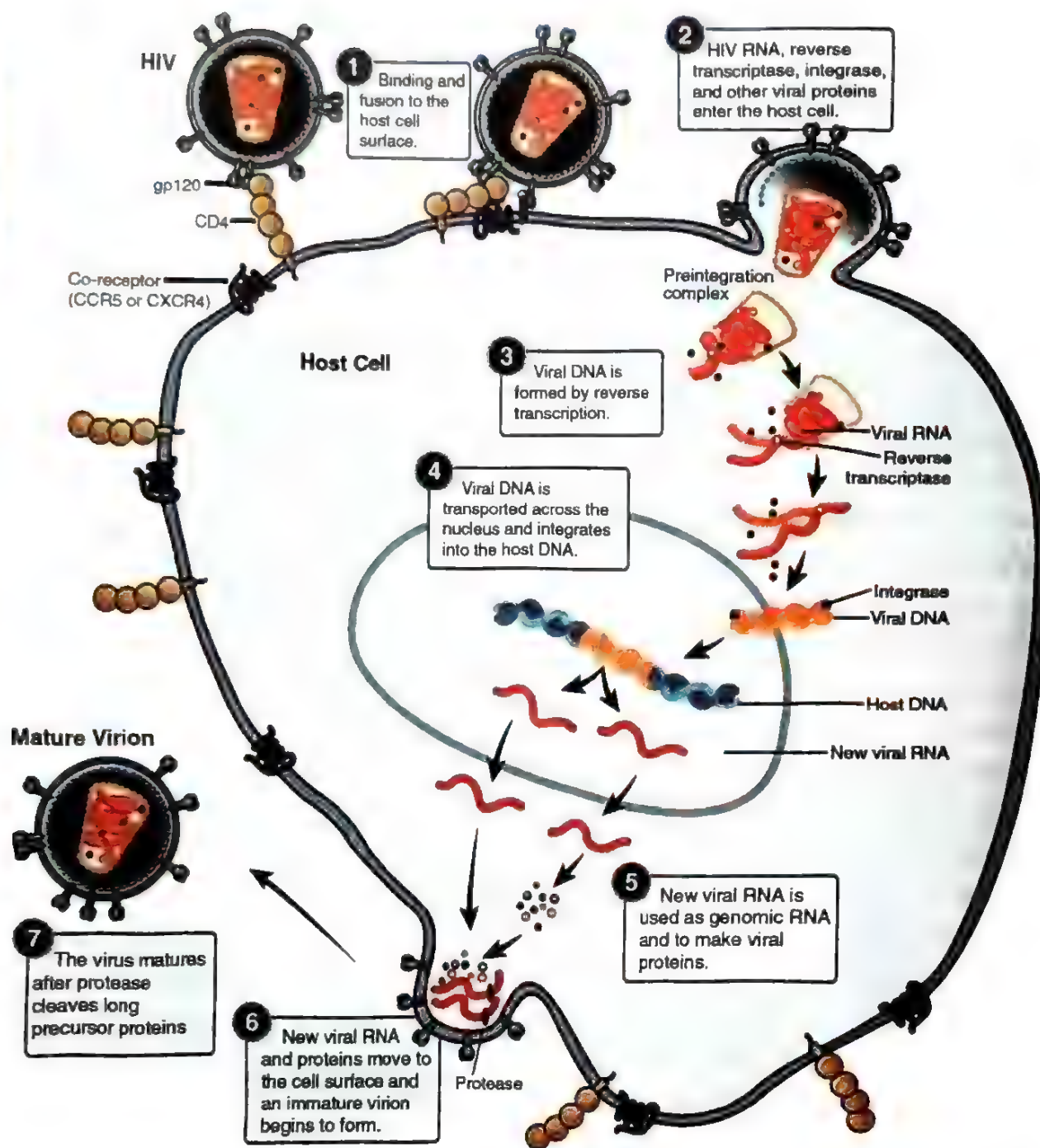
(شبه پلی پتید کاتالیتیک ۳) - نیز می توانند پیشرفت عفونت ویروس را پس از ورود ویروس به سلول و قبل از ورود آن به



شکل ۲-۲۰۲ A. میکروگراف الکترونی HIV. این شکل ویریون تیپیک را پس از جوانه زدن از سطح یک لنفوسیت CD4+ T همراه با دو ویریون ناقص دیگر که در حال جوانه زدن از میان غشا هستند نشان می‌دهد. B. ساختمان HIV-1 شامل قسمت پوششی gp120 و درون غشایی gp41 در پوشش ویروس، RNA ژنومی، آنزیم نسخه‌برداری معکوس، غشاء درونی p18(17) (ماتریکس) و پروتئین مرکزی p24 (کپسید). C. میکروگراف الکترونی عفونی شدن لنفوسیت CD4+ T انسان توسط ویریون HIV-1. تصویر اصلی با بزرگنمایی ۲۰,۰۰۰ × تصویربرداری شده بود. اندازه سلول حدود ۱۰ میکرون بوده و ذرات HIV تقریباً ۱۲۰ نانومتر هستند.

مبتلا شده منتشر می‌شوند، از طریق اتصال به DNA نوظهور و دآمیننه کردن سیتیدین ویروسی، باعث جهش‌های زیاد در ژنوم رتروویروسی می‌شوند. HIV راه کار مؤثری برای حفاظت خودش در مقابل APOBEC تدبیر کرده است. پروتئین ویروسی Vif، باعث تجزیه‌ی پروتئوزومی APOBEC3 می‌شود. SAMHD1 یک عامل میزبانی دیگر پس از ورود است که مانع رونویسی معکوس با تخلیه ذخایر داکسی‌نوکلئوتیدها (dNTPs) می‌شود. پروتئین ۲ مقاومت میکسو ویروس (MX2) نوع ۱ القا شده با اینترفرون عامل مهارتی دیگری مرتبط با ایمنی ذاتی

است که ورود هسته‌ای HIV-1 را مهار می‌کند. با فعال شدن سلول، DNA ویروس به منافذ هسته‌ای دستیابی پیدا می‌کند و از سیتوپلاسم وارد هسته می‌شود. در آنجا از طریق فعالیت یک آنزیم ویروسی دیگر به نام اینتگراز، با کروموزوم سلول میزبان ادغام می‌شود (شکل ۳-۲۰۲). DNA پروویروسی HIV به DNA ژنومی میزبان ترجیحاً در مناطق رونویسی فعال و کانون‌های منطقه‌ای ادغام شود. این پروویروس ممکن است از نظر نسخه‌برداری به صورت غیرفعال (نهفته) باقی مانده یا درجات متغیری از فعالیت ژنی تا حد



شکل ۳-۲۰۲ چرخه تکثیر HIV. جهت توضیحات به متن مراجعه نمایید.

مؤثری در ژنوم سلول میزبان الحاق نمی‌شوند مگر اینکه مدت کوتاهی پس از عفونت، فعال‌سازی سلول رخ بدهد. به علاوه درجاتی از فعال شدن سلول میزبان جهت شروع نسخه‌برداری از DNA پروویروسی الحاق شده در RNA ژنومی یا mRNA ضروری است. روند اخیر لزوماً با بیان مشخص نشانگرهای کلاسیک سطح سلولی فعال شدن همراه نمی‌باشد به‌خصوص با توجه به آن که RNA ویروس HIV مرتبط با سلول رونویسی شده از پروویروس‌های توانا یا معیوب می‌تواند در سلول‌های

رونویسی و تولید فعال ویروس را نشان دهد (بسته به سطح متابولیک سلول آلوده شده).

فعال‌سازی سلولی نقش مهمی را در چرخه همانندسازی HIV بازی می‌کند و در پاتوژنز بیماری HIV حیاتی است (مطالب زیر را ملاحظه کنید). در پی اتصال اولیه، ادغام و ورود محتوای اسیدنوکلئیک ویرونی‌ها به درون سلول هدف، مولکول DNA واسطه‌ای که به طور ناقص تحت تأثیر ترانس کریپتاز معکوس تولید شده، در سلول‌های خاموش ناپایدار بوده و به طور

شش ژن تنظیمی دیگر نیز می‌باشد (vpu, vpr, vif, nef, rev, tat) که پروتئین‌هایی را کدگذاری می‌کنند که موجب تغییراتی در سلول میزبان برای تقویت رشد ویروس و تنظیم بیان ژن‌های ویروسی می‌شوند. تصور می‌شود که چندین عدد از این پروتئین‌ها نقشی را در پاتوژنز بیماری HIV بازی می‌کنند؛ عملکردهای مختلف آنها در شکل ۵-۲۲ نشان داده شده است. در اطراف ژن‌های مذکور، توالی‌های مکرر پایانی (LTRs)^۱ قرار دارند که حاوی عناصر تنظیمی درگیر در بیان ژن هستند (شکل ۵-۲۰). تفاوت اصلی بین ژنوم‌های HIV-1 و HIV-2 این است که HIV-2 فاقد ژن *vpx* بوده و یک ژن *vpr* دارد که HIV-1 فاقد آن است.

■ ناهمگونی مولکولی HIV-1

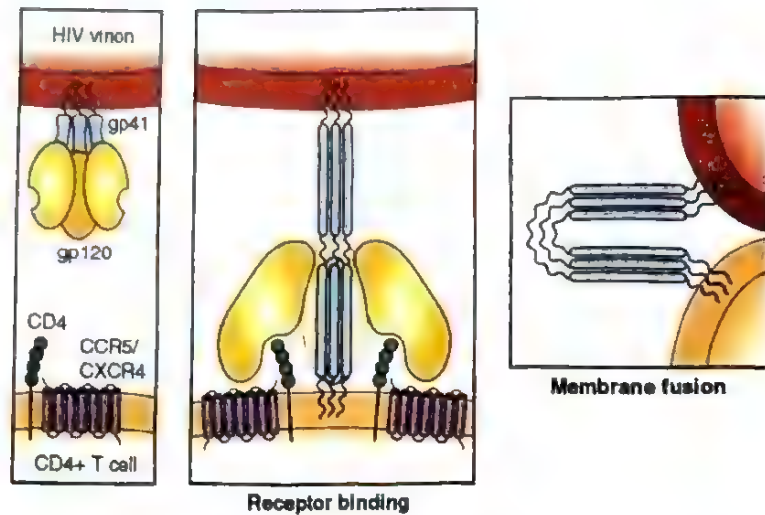
بررسی مولکولی انواع نمونه‌های جدا شده HIV بیانگر تنوعات مکانی در تمام قسمت‌های ژنوم ویروسی می‌باشد. مثلاً در نمونه‌های مختلف، میزان تفاوت در مکان‌های کدکننده پروتئین‌های پوشش ویروسی از چند درصد (بسیار نزدیک، بین نمونه‌های جدا شده از یک فرد مبتلا به HIV) تا بیش از ۵۰٪ (بسیار متفاوت، بین نمونه‌های گرفته شده از گروه‌های مختلف HIV-1 مثل M, N, O, P) متغیر است. این تغییرات گرایش به تجمع در نواحی با تغییرپذیری زیاد (Hypervariable) دارند. HIV می‌تواند از راه‌های متعددی تکامل یابد از جمله تعویض بازهای ساده، اضافه شدن یا حذف، نوترکیبی، و به دست آوردن و از دست دادن نواحی گلیکوزیلاسیون. تنوع توالی HIV مستقیماً ناشی از دقت کم (Limited fidelity) آنزیم ترانس‌کریپتاز معکوس است (یعنی تمایل برای کپی کردن اشتباهات). موازنه فشار ایمنی و محدودیت‌های عملکردی بر پروتئین‌ها، روی سطوح منطقه‌ای تغییرات در پروتئین‌ها اثر می‌گذارد. به عنوان مثال پوشش ویروسی، که بر روی سطح ویریون قرار دارد و تحت تأثیر فشار گزینشی سیستم ایمنی از سوی آنتی‌بادی‌ها و لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک می‌باشد، بسیار متغیر است و ژن‌های مربوط به آن متحمل جهش‌های فراوان شده و در منطقه بسیار متغیر (hypervariable) قرار دارند. برخلاف آن، ترانس‌کریپتاز معکوس که عملکرد آنزیمی آن بسیار مهم است، نسبتاً محافظت شده است، به خصوص قسمت فعال آنزیم. تنوع غیرمعمول HIV-1 در تضاد واضح با پایداری نسبی HTLV-1 و 2- می‌باشد.

CD4+ T در حال استراحت آلوده شناسایی شود. به این منظور فعال شدن بیان HIV از حالت نهفتگی، وابسته به اثر متقابل تعدادی از فاکتورهای سلولی و ویروسی می‌باشد. پس از انجام نسخه‌برداری، mRNA HIV، به صورت پروتئین‌هایی ترجمه می‌شود که تحت گلیکوزیله شدن، فسفریلاسیون، Myristoylation و شکافت قرار می‌گیرند. ذره ویروسی با سرهم‌بندی پروتئین‌های HIV، آنزیم‌ها و RNA ژنومی در محل غشای سلولی میزبان تشکیل می‌شود. جوانه‌زدن ویریون‌های جدید از خلال چربی دو لایه‌ای غشای سلولی میزبان، مرحله‌ای است که طی آن هسته‌ی ویروس، پوشش خارجی خود را به دست می‌آورد و همچنین فاکتور محدودکننده‌ی میزبان، tetherin، می‌تواند آزادسازی ویریون‌های در حال جوانه‌زدن را مهار کند. Tetherin یک پروتئین خلال غشایی تیپ II القا شده توسط اینترفرون است که با جداسازی ویریون تداخل دارد، با این حال، پروتئین فرعی HIV، Vpu، توسط تعاملات مستقیم با tetherin باعث خنثی‌سازی این اثر می‌شود. بلافاصله پس از جوانه زدن یا در طی آن پروتئین‌های ویروسی موجب کاتالیز شکافتن پیش‌سازهای gag-pol می‌شوند تا ویریون بالغ به وجود آید. طیف گسترده‌ای از محصولات ژنی ویروسی تنظیم‌کننده، تأثیر عمیقی بر پیشبرد چرخه‌ی همانندسازی می‌گذارند. به همین ترتیب هر نقطه از چرخه همانندسازی HIV، یک هدف واقعی یا بالقوه جهت تداخلات درمانی می‌باشد. تا به امروز ثابت شده که آنزیم‌های پروتئاز، ترانس‌کریپتاز معکوس و اینتگرز و همچنین فرآیند اتصال و ادغام ویروس با سلول هدف را می‌توان توسط داروها تحت تأثیر قرار داد.

■ ژنوم HIV

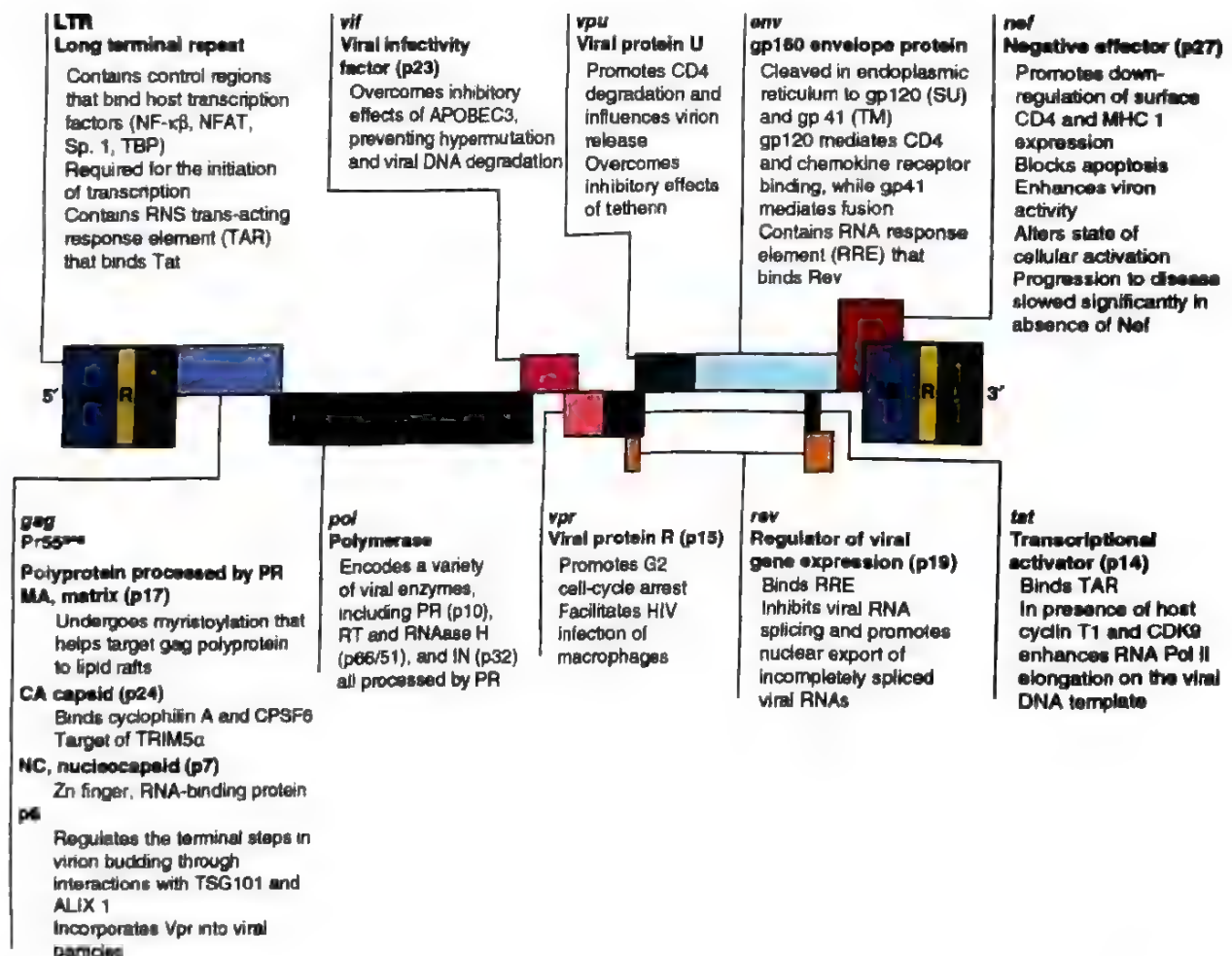
شکل ۵-۲۰، توالی ژنوم HIV را به صورت نمادین نشان می‌دهد. مشابه دیگر رتروویروس‌ها، HIV-1 نیز ژن‌هایی دارد که پروتئین‌های ساختمانی ویروس را کدگذاری می‌کنند: gag پروتئینی‌هایی را کدگذاری می‌کند که قسمت مرکزی ویریون را تشکیل می‌دهند (از جمله آنتی‌ژن p24)؛ pol آنزیم‌های مسؤول پردازش پروتئین‌های پروتئین‌های ویروسی، نسخه‌برداری معکوس و الحاق را کدگذاری کرده؛ و env گلیکوپروتئین‌های پوششی را کدگذاری می‌کند. با این وجود HIV-1 نسبت به سایر رتروویروس‌ها به ویژه آنهایی که مربوط به غیر پرمیات‌ها هستند، از پیچیدگی بیشتری برخوردار است و حاوی حداقل

1- long terminal repeats



شکل ۴-۲۰۲

اتصال و جوش خوردن HIV-1 با سلول هدف خود. HIV-1 از طریق مولکول CD4 به سلول هدف خود چسبیده و منجر به تغییرات ساختمانی در مولکول gp120 می‌شود که به آن اجازه اتصال به گیرنده مشترک CCR5 (برای ویروس‌های به کار گیرنده R5) را می‌دهد. سپس ویروس به کمک مولکول gp41 که به تازگی در معرض قرار گرفته، به حالتی مارپیچی، محکم به غشای سلول می‌چسبد. سپس حالت واسطه موقتی gp41 متحمل تغییرات دیگری شده و به یک ساختمان شبیه گیره مو تبدیل می‌شود که دو غشا را به نزدیک یکدیگر می‌کشد و بدین ترتیب سلول و ویروس به یکدیگر جوش خورده و fusion رخ می‌دهد (جهت جزئیات به متن مراجعه کنید).



شکل ۵-۲۰۲

ساختمان ژنوم پروویروس HIV همراه با شرح مختصر ۹ ژن آن که ۱۵ پروتئین را کدگذاری می‌کنند.

چهار گروه HIV-1 (M, N, O و P) حاصل چهار انتقال مختلف شامپانزه به انسان (یا احتمالاً، گوریل به انسان در رابطه با گروه‌های O و P) اند. گروه M (مازور) که مسؤول اکثر عفونت‌ها در جهان است به علت تحت اپیدمی‌ها^۱ بین انسانی پس از یکی از این انتقال‌ها، به زیرگروه‌ها و اشکال نو ترکیب بین زیرگروهی متنوع تبدیل شده است.

در میان لنتی ویروس‌های پریمات، HIV-1 بیشترین ارتباط را با ویروس‌های جدا شده از شامپانزه‌ها و گوریل‌ها دارد (شکل ۱-۲۰۲). ثابت شده است که زیرگونه‌های *Pan troglodytes* *troglodytes* شامپانزه، مخزن طبیعی گروه‌های M و N HIV-1 می‌باشد. گروه‌های O و HIV-1P بیشترین ارتباط را با ویروس‌های جدا شده از گوریل‌های کامرونی دارند. گروه M دارای ۱۰ زیرگروه یا *clade* به نام‌های A, B, C, D, F, G, H, J, K و L و بیش از ۱۰۰ نوع اشکال نو ترکیب در گردش^۲ (CRFs) شناخته شده و تعدادی اشکال نو ترکیب منحصربه‌فرد می‌باشد. اشکال نو ترکیب بین زیرگروهی در اثر آلودگی افراد با ۲ زیرگروه ایجاد می‌شوند که با هم مجدداً ترکیب شده و ویروسی با مزایای خاص ایجاد می‌کنند. این CRFها طیف وسیعی را شامل می‌شود؛ از شایع‌ترین نوع، مثل CRF01-AE که بیشتر در آسیای جنوب شرقی وجود دارد و CRF02-AG که مربوط به غرب و آفریقای مرکزی است تا گروه بزرگی از CRFs که کم و بیش نادر هستند، یا به علت اینکه به تازگی ایجاد شده‌اند (نو ترکیب اخیر) یا این که هنوز وارد جمعیت‌های بزرگ نشده‌اند. زیرگونه‌ها و CRFs، خانواده بزرگ گروه M مربوط به HIV-1 را تولید می‌کنند. زیرگروه C گروه M HIV-1 در پاندمی جهانی غالب است، و گمان‌های زیادی در رابطه با بیش‌تر بودن قابلیت انتقال آن در مقایسه با سایر زیر گروه‌ها زده می‌شود، اما داده‌های محکم درباره‌ی تفاوت قابلیت انتقال زیر گروه‌های مختلف ندارند. تراکم جمعیت انسانی، دسترسی به پیشگیری و درمان، شیوع زخم‌های تناسلی، انتقال‌های درمان‌زاد (iatrogenic) و سایر فاکتورهای مخدوش‌کننده‌ی میزبانی می‌توانند دلایل محتمل گسترش بیش‌تر بعضی زیر گروه‌ها از زیر گروه‌های دیگر باشند.

شکل ۶-۲۰۲ به صورت نمادین، انتشار جهانی زیر گروه‌های HIV-1 را در مناطق مختلف نشان می‌دهد. ۹ سویه، عامل اکثر عفونت‌های HIV در سراسر جهان‌اند که شامل زیرگروه‌های A, B, C, D, G, HIV-1F و سه CRFs یعنی CRF01-AE, CRF02-AG و CRF07-BC هستند.

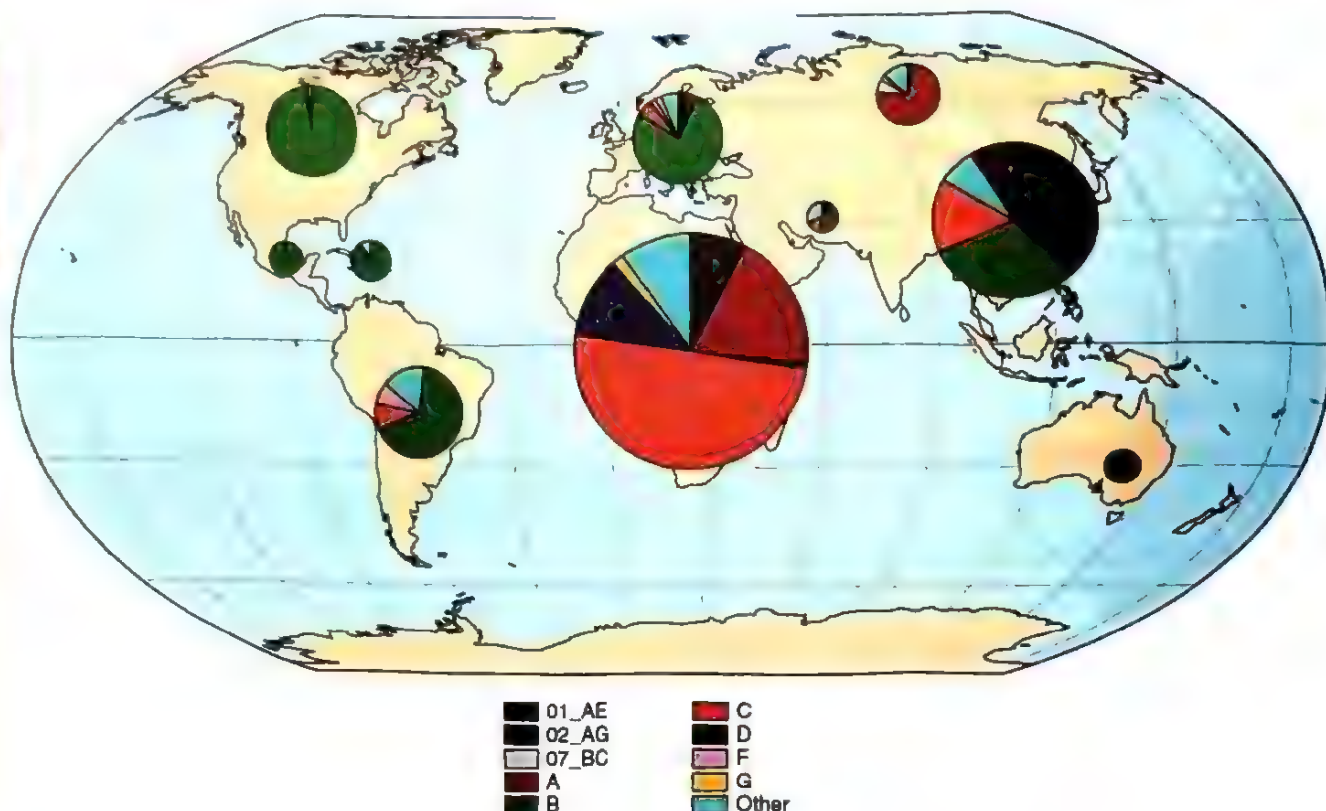
ویروس‌های زیرگروه C (از گروه M) تاکنون شایع‌ترین شکل در سراسر جهان است و عامل حدود ۵۰٪ عفونت‌های شایع در سراسر جهان است. در آفریقای زیر صحرا که کانون حدود دوسوم از همه افراد آلوده به HIV/AIDS می‌باشد، اکثر عفونت‌ها ناشی از زیرگروه C و درصد کمی ناشی از زیرگروه A, D, CRF02-AG و دیگر زیرگروه‌ها و نو ترکیب‌ها می‌باشد. در آفریقای جنوبی، که کشوری با بیش‌ترین میزان عفونت است (۷/۸ میلیون در سال ۲۰۲۰) ۹۸ درصد نمونه‌های HIV-1 جدا شده، مربوط به زیر گروه C هستند. در آسیا نمونه‌های جدا شده HIV-1 مربوط به رده CRF01-AE و زیرگونه‌های C و B غلبه دارند. CRF01-AE مسؤل اکثر عفونت‌ها در جنوب و جنوب شرقی آسیا بوده، در حالی که بیش از ۹۵ درصد عفونت‌ها در هند، که دارای حدود ۲/۳ میلیون فرد مبتلا به عفونت HIV است، مربوط به زیرگروه C هستند (مبحث «عفونت HIV و AIDS در سراسر جهان» را در ادامه مطلب ببینید). در ایالات متحده، کانادا، بعضی کشورهای آمریکای جنوبی، غرب اروپا و استرالیا، ویروس‌های زیرگروه B غلبه دارند. گویی، کاملاً برحسب اتفاق، زیرگروه B در اواخر دهه ۱۹۷۰ به ایالات متحده و اروپا انتقال یافت و موجب یک اثر بنیان‌گذار^۳ شد. بسیاری از کشورها دارای زیرگروه‌های ویروسی مشترک گردش‌کننده هستند که موجب ایجاد CRFهای جدید می‌شوند. بررسی توالی نمونه‌های HIV-1 جدا شده از افراد مبتلا، نشان می‌دهند که نو ترکیبی بین ویروس‌های Cladeهای متفاوت احتمالاً ناشی از عفونت یک فرد با ویروس‌های مختلف مربوط به زیرگروه‌های مختلف، به خصوص در مناطق جغرافیایی‌ای که زیرگروه‌ها در آن‌ها همپوشانی دارند، و بیش‌تر در تحت اپیدمی‌هایی (sub-epidemics) که ناشی از استفاده از مواد مخدر تزریقی‌اند و نه ناشی از انتقال جنسی، هستند.

وجود زیرگونه‌های مختلف، اشکال نو ترکیب در گردش و تکامل پیوسته ویروس HIV، نمایانگر تنوع چشم‌گیر آن بوده و نرخ انتقال، احتمال پیشرفت بیماری، و گسترش مقاومت به داروهای ضد ویروسی را متفاوت می‌سازد. این تنوع همچنین یک سد محکم جهت تولید واکسن HIV می‌باشد زیرا یک واکسن سودمند باید پاسخ‌های ایمنی علیه طیف وسیعی از گونه‌های ویروسی ایجاد کند.

1- sub - epidemic

2- Circulating recombinant forms

3- founder effect



شکل ۶-۲۰۲ انتشار جغرافیایی زیر گروه‌های HIV-1 و اشکال نو ترکیب. نحوه انتشار از فرکانس نسبی زیر گروه‌های بین بیش از ۸۶۰,۰۰۰ توالی ژنومی HIV در database توالی HIV آزمایشگاه ملی Los Alamos، نتیجه گرفته شده است.

انتقال (سرایت)

تناسلی کفایت انتقال ویروس را در تماس جنسی با جنس مخالف تحت تأثیر قرار می‌دهد اما عموماً این انتقال کفایت لازم را ندارد. یک مطالعه سیستمیک اخیر، احتمال انتقال جنسی بین دو جنس مختلف را در هر بار رابطه‌ی جنسی در غیاب داروهای ضد ویروسی مقدار کمی برآورد کرد: احتمال ۰/۰۴٪ در انتقال از زن به مرد و احتمال ۰/۰۸٪ در انتقال از مرد به زن طی رابطه‌ی جنسی واژنی در غیاب درمان‌های ضد ویروسی یا مصرف کاندوم (جدول ۳-۲۰۲).

HIV در مایع منی، هم در سلول‌های تک هسته‌ای آلوده و هم به صورت خارج سلولی دیده شده است. به نظر می‌رسد که ویروس در مایع منی، خصوصاً در وضعیت‌هایی که افزایش تعداد لنفوسیت‌ها و مونوسیت‌ها در مایع منی وجود دارد، برای مثال در التهابات تناسلی مثل اورتریت و اپیدیدیمیت یعنی شرایطی که ارتباط نزدیکی با سایر بیماری‌های آمیزشی دارند، دیده می‌شود. ویروس در اسمیرهای دهانه رحم و مایع واژینال نیز دیده شده است. در زنان و مردان، احتمال انتقال ویروس HIV در آمیزش

HIV در درجه‌ی اول از طریق تماس جنسی (هم بین جنس مخالف و هم مرد با مرد)، از طریق خون آلوده و فرآورده‌های خونی، و از طریق مادر آلوده به شیرخواران در زمان بارداری، حوالی زایمان یا از طریق تغذیه با شیر مادر سرایت می‌کند. تقریباً پس از ۴ دهه کسب تجربه و بررسی راه‌های احتمالی دیگر انتقال، شواهدی دال بر اینکه HIV از طریق سایر راه‌های تماس سرایت یابد، وجود ندارد. جدول ۳-۲۰۲ احتمال انتقال HIV از طریق مواجهه‌های مختلف را نشان می‌دهد.

■ انتقال جنسی

عفونت HIV عمدتاً یک بیماری منتقله از راه جنسی (STI) در سراسر جهان محسوب می‌گردد. تاکنون شایع‌ترین انتقال عفونت در سراسر جهان خصوصاً در کشورهای در حال توسعه، تماس با جنس مخالف است، با این حال در بسیاری از کشورهای غربی انتقال جنسی از مرد به مرد، رواج دوباره‌ای پیدا کرده است. اگرچه عوامل بسیاری مثل بار ویروسی و وجود بیماری‌های زخم‌کننده

جدول ۳-۲۰۲. احتمال برآورد شده‌ی کسب HIV از یک منبع عفونی در هر بار مواجهه

نوع مواجهه احتمال ابتلا به عفونت در هر ۱۰۰۰۰ مواجهه

تزریقی

انتقال خون ۹۲۵۰

استفاده از سوزن مشترک ۶۳

در معتادان تزریقی

از راه پوست (سوزن) ۲۳

جنسی

فرد مفعول در آمیزش ۱۳۸

مقعدی

فرد فاعل در آمیزش ۱۱

مقعدی

فرد مفعول در آمیزش ۸

آلتی-واژنی

فرد فاعل در آمیزش آلتی ۴

-واژنی

فرد مفعول در آمیزش کم

دهانی

فرد فعال در آمیزش کم

دهانی

سایر^a

گاز گرفتن ناچیز

آب دهان پرتاب کردن ناچیز

ریختن مایعات بدن ناچیز

(مایع منی یا بزاق)

استفاده از وسایل جانبی ناچیز

مشترک در رابطه جنسی

a. انتقال HIV طی این مواجهه‌ها قاعداً ممکن است اما احتمال آن کم است و زیاد بررسی نشده است.

است که این حالت احتمالاً به علت وجود یک لایه مخاطی نازک و شکننده در رکتوم است که مایع منی ریخته شده در رکتوم را از سلول‌های بالقوه آسیب‌پذیر موجود در مخاط و زیر مخاط جدا می‌کند و میکروتروما لایه‌ی مخاطی نیز ممکن است در مقاربت مقعدی وجود داشته باشد. دوش‌های مقعدی و اعمال جنسی که به مخاط رکتوم آسیب می‌رسانند، احتمال عفونت را زیاد می‌کنند. احتمال دارد که آمیزش مقعدی حداقل از دو طریق باعث عفونت شود: ۱) تلقیح مستقیم به درون خون در موارد پارگی تروماتیک مخاط؛ و ۲) آلودگی سلول‌های هدف آسیب‌پذیر، مثل سلول‌های لانگرهانس لایه مخاطی در غیاب تروما. احتمال ابتلا به ویروس همین‌طور در فرد فاعل در آمیزش مقعدی نسبت به فرد فاعل در آمیزش واژینال بیش‌تر است. اگرچه مخاط واژن چند لایه ضخیم‌تر از مخاط رکتوم بوده و احتمال آسیب دیدگی در آن طی مقاربت کمتر است، اما ویروس می‌تواند در طی مقاربت واژینال، به هر کدام از شرکای جنسی منتقل شود. همان‌طور که در جدول ۳-۲۰۲ درج شده است، انتقال عفونت از مرد به زن معمولاً مؤثرتر از انتقال از زن به مرد است. بخشی از این تفاوت گزارش شده ممکن است به علت تماس طولانی مدت مخاط واژن و سرویکس با مایع منی عفونی باشد؛ اندومتر نیز زمانی که مایع منی از سوراخ سرویکس می‌گذرد در معرض ویروس قرار می‌گیرد. در مقایسه، آلت و سوراخ پیشابراه مرد، مدت نسبتاً کوتاهی با مایع واژینال آلوده در تماس‌اند.

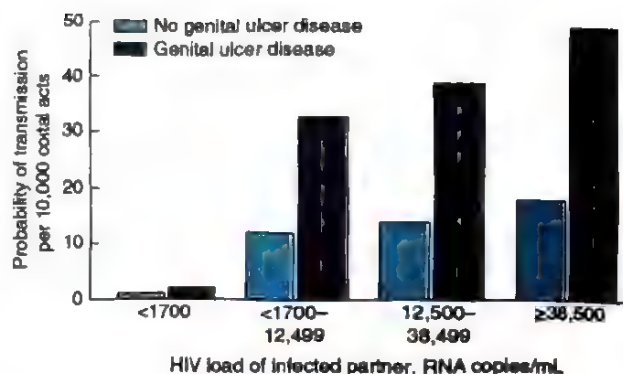
از میان کوفاکتورهای متعدد بررسی شده در مطالعاتی بر روی انتقال HIV بین دو جنس، همراهی زیادی بین انتقال HIV و سایر STI‌ها دیده شده است. در این راستا و از نقطه‌نظر آسیب‌پذیری نسبت به عفونت و همچنین عفونت‌زایی، ارتباط نزدیکی بین زخم‌های تناسلی و انتقال وجود دارد. عفونت با میکروارگانیسم‌هایی مثل تریپونما پالیدوم (فصل ۱۸۲)، هموفیلوس دوکره‌ای (فصل ۱۵۷) و ویروس هریس سیمپلکس (HSV: فصل ۱۹۲)، از علل مهم ایجاد زخم تناسلی هستند که با سرایت HIV در ارتباط می‌باشند. به علاوه پاتوژن‌های مسؤول STI‌های التهابی غیر زخمی مثل کلامیدیا تراکوماتیس (فصل ۱۸۹)، نیسریا گونوره (فصل ۱۵۶) و تریکوموناس واژینالیس (فصل ۲۲۹) نیز با افزایش خطر انتقال عفونت HIV همراهند. واژینوز باکتریایی، که یک عفونت وابسته به رفتار جنسی بوده اما به‌طور دقیق یک STI نمی‌باشد

مقعدی حفاظت نشده در فرد مفعول (URAI)^۱ بیشتر از احتمال انتقال در آمیزش واژینال است. اگرچه داده‌ها محدود هستند اما میزان خطر انتقال HIV به ازای هر تماس جنسی URAI، در حدود ۱/۴ درصد تخمین زده شده است (جدول ۳-۲۰۲). خطر اکتساب HIV از طریق URAI بالاتر از تماس جنسی واژینال

اوایل عفونت که سطح پلاسمایی HIV RNA بالا است و در مراحل پیش‌رفته بیماری که درجه‌ی تنظیم ویروسی افزایش می‌یابد، بیش‌ترین حد خود را دارد.

درمان ضد رتروویروسی به صورت دراماتیک، ویرومی پلاسم را در اغلب افراد آلوده به HIV کاهش می‌دهد (نگاه کنید به «درمان ضد رتروویروسی» و «پیشگیری از HIV») و با کاهش قابل توجه در خطر انتقال همراه است که رویکردی است که به‌طور گسترده به عنوان درمان جهت پیشگیری یا TasP^۱ به آن اشاره می‌شود. مطالعات متعددی نشان داده‌اند که اگر با رتروویروسی فرد مبتلا به HIV توسط درمان ضد رتروویروسی به زیر سطوح قابل تشخیص که توسط سنجش‌های تجاری معمول اندازه‌گیری می‌گردد کاهش یابد، اساساً شانس انتقال جنسی به شریک جنسی فرد وجود ندارد. این مسأله در مورد دگرجنس‌گراها و همچنین مردانی که با مردان رابطه جنسی دارند صحت دارد که منجر به توصیف معمول این پدیده به صورت «غیرقابل تشخیص معادل با غیرقابل انتقال است» یا «U=U» می‌گردد.

شماری از مطالعات بزرگ، اتفاقی و آزمون‌های کنترل شده به وضوح نشان دادند که در آمیزش مردان با جنس مخالف، ختنه مردان با کاهش خطر اکتساب عفونت HIV، ارتباط دارد. مطالعات همچنین پیشنهاد می‌دهند که ختنه در مقابل اکتساب HIV برای مردانی که با مردان دیگری که عمدتاً یا فقط تماس جنسی فعال دارند، دارای رابطه هستند، حفاظت کننده است. فایده ختنه ممکن است به علت افزایش استعداد مردان ختنه نشده به بیماری‌های آمیزشی اولسراتیو و فاکتورهای دیگری چون میکروترومای پوست سر آلت و سر آلت باشد. به علاوه بافت داخلی پرعروق پوست سر آلت حاوی تراکم زیادی از سلول‌های لانگرهانس و نیز مقدار زیادی سلول‌های CD4+ T، ماکروفاژها، و سایر هدف‌های سلولی برای HIV است. و بالاخره محیط مرطوب زیر پره پوس ممکن است حضور یا دوام فلور میکروبی را ایجاد کند که از طریق تغییرات التهابی، می‌تواند موجب وجود غلظت‌های بالاتری از سلول‌های هدف HIV در پوس شود. به علاوه، کارآزمایی‌های بالینی اتفاقی نشان داده‌اند که ختنه کردن مردان موجب کاهش ویروس هرپس سیمپلکس (HSV) نوع ۲، ویروس پاپیلومای انسانی (HPV) و بیماری‌های زخمی‌کننده‌ی تناسلی در مردان، و همین‌طور



شکل ۷-۲۰۲ میزان سرایت HIV در هر آمیزش جنسی در بین زوج‌های اوگاندایی تک‌همسری که با جنس مخالف رابطه دارند و از نظر سرولوژی HIV ناسازگار بودند.

نیز ممکن است با افزایش خطر انتقال عفونت HIV همراه باشد. چندین مطالعه نشان می‌دهد که درمان STI‌ها و سندرم‌های مجاری تناسلی ممکن است در پیشگیری از انتقال HIV کمک‌کننده باشد. این اثر بخصوص در جمعیت‌هایی مشهود است که میزان شیوع عفونت HIV در آنها نسبتاً پایین است. قابل توجه است که این اصل ممکن است قابل استفاده در درمان عفونت‌های HSV نباشد، زیرا نشان داده شده است که احتمال کسب HIV پس از درمان با داروهای ضد HSV و بهبود زخم‌های ژنیتال مرتبط با HSV کاهش نمی‌یابد. مطالعات بیوپسی نشان داده‌اند که به احتمال زیاد دلیل این واقعه، باقی ماندن سلول‌های التهابی مثبت از نظر گیرنده‌های HIV در بافت تناسلی علیرغم بهبود زخم‌ها می‌باشد و در نتیجه سلول‌های هدف مستعد عفونت HIV در آن مکان باقی می‌مانند.

مقدار HIV-1 در پلاسم (بار ویروسی) یکی از تعیین‌کننده‌های اصلی در رابطه با خطر انتقال HIV-1 است. در یک مطالعه همگروه (cohort) در اوگاندا در گروهی از زوج‌هایی که یک شریک جنسی آلوده به HIV و دیگری سالم بوده است و همین‌طور درمان‌های ضد رتروویروسی دریافت نمی‌کردند، متوسط سطح سرمی HIV-RNA در افراد آلوده به HIV که شریک جنسی آنها آلوده شدند (تبدیل سرمی در آنها رخ داد) بسیار بیشتر از افرادی بوده است که شریک جنسی خود را آلوده نکرده‌اند. در حقیقت هنگامی که شریک آلوده سطح پلاسمایی کمتر از ۱۷۰۰ نسخه HIV-RNA در میلی‌لیتر داشته، انتقال بسیار نادر بود، حتی اگر بیماری زخم‌کننده تناسلی وجود داشته باشد (شکل ۷-۲۰۲). میزان انتقال HIV در هر مقاربت، در

کاهش HPV، بیماری‌های زخمی‌کننده تناسلی، و ژینوز باکتریال و عفونت‌های تریکوموناس واژینال در زنانی که با مردان ختنه شده رابطه‌ی جنسی دارند می‌شود. بنابراین، ممکن است فایده‌ی اضافی غیرمستقیمی از نظر کاهش خطر کسب HIV در زنانی که با مردان ختنه شده رابطه‌ی جنسی دارند، داشته باشد. در برخی مطالعات، استفاده از ضدبارداری‌های خوراکی با افزایش غیرقابل انتظار میزان بروز عفونت HIV همراه بوده است، این افزایش فراتر از آن بوده که صرفاً با عدم استفاده از کاندوم قابل توجیه باشد. ممکن است این پدیده ناشی از تغییرات دارویی در مخاط دهانه رحم باشد که این مخاط را نسبت به نفوذ ویروس، آسیب‌پذیرتر می‌کند. همچنین، دختران نوجوان ممکن است به دلیل خصوصیات مجاری تناسلی نابالغ ناشی از افزایش نابجایی دهانه رحم یا اپی‌تلیوم استوانه‌ای در معرض قرار گرفته، نسبت به عفونت آسیب‌پذیرتر باشند.

اعمال جنسی دهانی نسبت به مقاربت مقعدی یا واژینال کارایی کمتری در انتقال HIV دارد (جدول ۳-۲۰۲). تعدادی از مطالعات نشان داده‌اند که میزان سرایت عفونت از طریق اعمال جنسی دهانی در بین زوج‌هایی که از نظر HIV ناهمخوان بودند بسیار پایین است. با این حال در چندین گزارش، سرایت فقط از راه لیسیدن آلت یا لیسیدن داخل واژن انجام گرفته بود. پس این تصور که عمل جنسی دهانی کاملاً بی‌خطر است مقبول نیست. مصرف الکل و مصرف مواد مخدر همراه با رفتارهای جنسی غیر ایمن، در افراد هومو و هتروسکسوتل با افزایش خطر انتقال جنسی HIV همراه بوده است. مت‌آمفتامین و دیگر داروهای به اصطلاح مجلسی مثل MDMA^۱ که به عنوان ecstasy نیز شناخته می‌شود، کتامین، گاما‌هیدروکسی بوتیرات (GHB) و نیترات‌های استنشاقی (شناخته شده به عنوان poppers) که گاهی اوقات همراه با مهارکننده‌های PDE-5 مثل سیلدنافیل (ویاگرا)، تادالافیل (سیالیس) یا واردنافیل (لویترا) مصرف می‌شوند، با انجام اعمال جنسی پرخطر و افزایش خطر عفونت HIV، مخصوصاً در میان مردانی که با مردان تماس جنسی دارند مرتبط هستند.

■ انتقال از طریق استفاده از مواد

مخدر تزریقی

HIV می‌تواند از طریق استفاده از ضمایم مشترک، مثل سوزن، سرنگ، آبی که در آن مواد مخدر مخلوط می‌شوند یا پنبه‌ای که از خلال آن مواد مخدر را فیلتر می‌کنند، به مصرف‌کنندگان مواد

مخدر تزریقی (IDUs)^۲ منتقل شود. انتقال خونی HIV طی تزریق، مستلزم تزریق IV نیست؛ این انتقال می‌تواند از طریق پوستی^۳ (SC) یا عضلانی^۴ (IM) نیز که بعضی اوقات به اشتباه کم خطر تلقی می‌شوند، رخ دهد. احتمال عفونت HIV در بین IDUها با مدت زمان استفاده از مواد مخدر تزریقی، میزان استفاده مشترک از سوزن، تعداد افرادی که با آن‌ها از ضمایم مشترک استفاده می‌کنند، بیماری‌های روانی همراه مثل اختلال شخصیت جامعه‌گریز، استفاده از کوکائین به فرم تزریقی یا کشیدن کراک، و استفاده از مواد مخدر تزریقی در مناطق جغرافیایی با شیوع بالای عفونت HIV، افزایش می‌یابد. همان طور که در جدول ۳-۲۰۲ ذکر شد، احتمال انتقال طی هر بار اسفاده از سوزن عفونی، حدود ۰/۶٪ تخمین زده شده است.

■ انتقال از طریق خون و فرآورده‌های خونی

HIV می‌تواند از طریق انتقال خون آلوده به HIV، فرآورده‌های خونی، یا بافت‌های پیوندی به افراد منتقل شود. اغلب عفونت‌های HIV در کشورهای سرمایه‌دار از طریق انتقال خون‌های آلوده، اجزای خونی آلوده یا پیوند بافتی آلوده، قبل از بهار ۱۹۸۵ بود. از این زمان تست خون دهنده از نظر HIV-1 اجباری شد. تخمین زده می‌شود که بیش از ۹۰ درصد از افرادی که در معرض این قبیل فرآورده‌های آلوده بودند، مبتلا به عفونت HIV شدند (جدول ۳-۲۰۲). انتقال خون کامل، گلبول قرمز متراکم، پلاکت، لکوسیت، و پلاسما، همگی قابلیت انتقال عفونت HIV را دارند. در مقابل، گاماگلوبولین هیپرایمیون، ایمون گلوبولین هپاتیت B، واکسن هپاتیت B مشتق از پلاسما، و ایمونوگلوبولین Rh₀ دخالتی در انتقال HIV نداشته‌اند. فرآیندهای مسئول آماده‌سازی این فرآورده‌ها، ویروس را غیرفعال یا حذف می‌کنند.

در حال حاضر، در ایالات متحده و اکثر کشورهای پیشرفته، اقدامات انجام شده‌ی زیر، خطر انتقال HIV را از طریق خون یا فرآورده‌های خونی به مقدار زیادی کاهش داده است: غربالگری خون اهدا شده و فرآورده‌های خونی برای آنتی‌بادی‌های HIV-1 و HIV-2 و تعیین وجود نوکلئیک اسید HIV در نمونه‌های مختلف؛ انتخاب دقیق اهداکنندگان احتمالی خون از طریق پرسشنامه‌های سابقه‌ی سلامت برای حذف افراد با رفتار پرخطر؛

1- 3,4- methylenedioxymethamphetamine

2- injection drug user

3- skin popping

4- muscling

(بعنوان مثال سوراخ شدن پوست توسط سوزن یا برش توسط یک جسم تیز) یا تماس غشای مخاطی یا پوست ناسالم (بعنوان مثال پوستی که ترک خورده، خراشیده یا دچار درماتیت است) با خون، بافت و دیگر مایعات بالقوه عفونی بدن می‌شود. مطالعات وسیع در مراکز متعدد نشان می‌دهد که خطر انتقال HIV به دنبال سوراخ شدن پوست توسط سوزن یا شیئی تیز که آلوده به خون شخص مبتلا به HIV تأیید شده می‌باشد، تقریباً ۰/۲۳٪، و در موارد درگیری از راه غشا مخاطی ۰/۰۹٪ است چنانچه فرد تماس یافته و/یا مجروح در طول ۲۴ ساعت گذشته با داروهای ضد رتروویروسی درمان نشده باشد (به مبحث HIV و کارکنان مراقبت بهداشتی رجوع کنید). خطر عفونت با ویروس هپاتیت B (HBV) در افراد غیرمضون به دنبال آشکال مشابه مواجهه حدود ۳۰-۶٪ است؛ اگر یک کارمند مستعد، در تماس با HBV قرار گیرد، پروفیلاکسی بعد از تماس با ایمونوگلوبولین هپاتیت B و شروع واکسن هپاتیت B، بیش از ۹۰٪ در پیشگیری از عفونت HBV مؤثر است. خطر عفونت هپاتیت C (HCV) به دنبال جراحات جلدی حدود ۱/۸٪ است (فصل ۳۳۹).

سرایت نادر HIV از طریق پوست غیرسالم در معرض آلودگی، تأیید شده، ولی میزان خطر متوسط انتقال از این طریق دقیقاً گزارش نشده است؛ به هر حال، خطر انتقال کمتر از موارد انتقال از طریق مخاط است. انتقال HIV از طریق پوست سالم هنوز به اثبات نرسیده است. تمام کارکنان مراکز بهداشتی که از طریق زخم‌های سوراخ‌شونده یا سطوح مخاطی با خون بیماری که به HIV مبتلا است تماس یابند، باید به صورت پروفیلاکسیک تحت درمان ترکیبی ضد رتروویروسی (ART)^۱ قرار گیرند. این درمان که پروفیلاکسی پس از مواجهه (PEP)^۲ نام دارد، بروز انتقال HIV مرتبط با زخم سوراخ‌شونده به کارکنان بهداشتی را به شدت کاهش داده است.

علاوه بر خون و مایعات واضحاً خونی بدن، مایع منی و ترشحات واژن نیز بطور بالقوه، عفونی محسوب می‌شوند؛ اما در انتقال شغلی از بیماران به پرسنل دخالتی نداشته‌اند. مایعات زیر نیز بطور بالقوه، عفونی محسوب می‌شوند: مایع مغزی نخاعی، مایع سینوویال، مایع پلور، مایع پریتون، مایع پریکارد و مایع آمنیوتیک. خطر سرایت پس از تماس با این مایعات یا بافت‌ها به جز برای خون آلوده به HIV از نظر کمی اندازه‌گیری نشده است ولی احتمالاً کمتر از خطر ناشی از تماس خونی می‌باشد. مدفوع،

شانس حذف خود و غربالگری افراد منفی از نظر HIV با آزمایش‌های سرولوژیک برای عفونت‌های با عوامل خطر مشترک با HIV، مثل هپاتیت B و C و سیفلیس، به علت غربالگری استاندارد خون همراه با اضافه شدن لایه امنیتی ناشی از استفاده از حرارت در کنسانتره‌ها، شانس عفونی شدن یک بیمار مبتلا به هموفیلی از طریق کنسانتره فاکتورهای انعقادی اساساً از بین رفته است. در حال حاضر برآورد می‌شود که خطر انتقال HIV توسط خون‌های غربال شده در ایالات متحده تقریباً یک مورد در ۲ میلیون مورد باشد. بنابراین، با توجه به اینکه تزریق حدود ۲۱ میلیون اهدای خون سالانه در ایالات متحده انجام می‌شود، علیرغم بهترین تلاش‌های علم، نمی‌توان احتمال انتقال HIV از طریق خون را حذف کرد. انتقال HIV (هم HIV-1 و هم HIV-2) از طریق خون یا محصولات خونی هنوز یک خطر مداوم در برخی کشورهای در حال توسعه یعنی مکان‌هایی که غربالگری روتین خون به‌طور فراگیر انجام نمی‌شود، می‌باشد. علاوه بر این، در کشورهای خاصی با شیوع اسپرادیک در روش‌های موجود غربالگری گزارش‌هایی وجود دارد که خون آلوده اجازه‌ی تزریق داشته و منجر به آلوده شدن تعداد کمی از بیماران شده است.

■ انتقال شغلی HIV: کارکنان مراکز بهداشتی، آزمایشگاهی و محیط مراقبت‌های بهداشتی

خطر انتقال شغلی HIV در بین کارکنان مراکز بهداشتی و آزمایشگاهی، کم ولی قطعی است و احتمال آن در دیگر افرادی که با نمونه‌های آلوده به HIV کار می‌کنند، خصوصاً زمانی که از اشیاء تیز استفاده می‌کنند، وجود دارد. برآورد می‌شود که سالانه بیش از ۳۰۰ هزار کارمند مراکز بهداشتی به وسیله سوزن یا دیگر ابزار طبی در ایالات متحده دچار جراحت می‌شوند. تعداد جهانی عفونت‌های HIV ناشی از زخم‌های با اجسام تیز در بین کارکنان بهداشتی ۱۰۰۰ مورد (۵۰۰-۲۰۰) در سال تخمین زده شده است. ۵۸ مورد ثبت شده انتقال شغلی HIV به کارکنان مراقبت‌های بهداشتی در ایالات متحده و ۱۵۰ انتقال احتمالی توسط CDC گزارش شده‌اند. از ۱۹۹۹ تاکنون فقط یک مورد تأیید شده (یک تکنسین آزمایشگاهی که حین کار با کشت HIV زنده در ۲۰۰۸ دچار سوراخ شدن با سوزن شده بود) گزارش شده است.

تماس‌هایی که پرسنل مراکز بهداشتی را در معرض خطر احتمالی عفونت HIV قرار می‌دهند شامل جراحات‌های جلدی

1- antiretroviral therapy

2- postexposure prophylaxis

ترشحات بینی، بزاق، خلط، عرق، اشک، ادرار و استفراغ عفونی محسوب نمی‌شوند مگر آنکه واضحاً خونی باشند. موارد نادری از سرایت HIV از طریق گاز گرفتن انسان گزارش شده است اما با این حال پس از تماس شغلی نبوده است.

افزایش خطر عفونت HIV ناشی از تماس پوستی با خون آلوده به HIV، در صورت تماس با مقادیر نسبتاً زیاد خون بیمار همراه خواهد بود. مثلاً در مواردی که یک ابزار، به صورت قابل رؤیت، آلوده به خون بیمار باشد، اقداماتی نظیر قرار دادن سوزن به طور مستقیم در ورید یا شریان، یا یک جراحی عمیق، خطر سرایت بیماری را افزایش می‌دهند. عواملی که همراه با انتقال جلدی - مخاطی عفونت HIV می‌باشند شامل: تماس با حجم بالایی از خون و تماس طولانی مدت است. به علاوه، خطر انتقال در موارد تماس با خون فرد درمان نشده مبتلا به سطوح بالای HIV در خون، افزایش می‌یابد. از زمان شروع اپیدمی HIV، گزارش نمونه‌های نادری از انتقال عفونت از کارمند سرویس بهداشتی به بیماران با احتمال بالا وجود دارند. علیرغم این موارد کم، خطر انتقال از یک کارمند آلوده مراکز بهداشتی به بیماران در کشورهای پیشرفته بسیار کم است. در واقع، به قدری کم است که نمی‌توان آن را به دقت اندازه‌گیری نمود. در حقیقت، مطالعات اپیدمیولوژیک گذشته‌نگر متعددی بر روی هزاران تن از بیماران دندانپزشکان، پزشکان، جراحان، ماماها، و متخصصین زنان آلوده به HIV انجام شده ولی هیچ مورد انتقال عفونت HIV که قابل انتساب به کارکنان خدمات بهداشتی باشد، یافت نشده است.

کوتاهی در کنترل عفونت و استفاده مجدد از سرنگ‌های آلوده، عدم استریل‌سازی مناسب لوازم جراحی و/یا لوازم همودیالیز نیز منجر به سرایت عفونت از HIV یک بیمار به بیماران بستری، سربایی و خانه سالمندان شده است. در نهایت، بروز خیلی کم انتقال HIV و نیز هپاتیت B و C به کارکنان بهداشتی و از آنان به دیگران در محل کار، باعث توجه بیش‌تر به رعایت ملاحظات کلی در هنگام مراقبت از تمامی بیماران شده است (فصل ۱۴۲).

■ انتقال مادری / جنینی HIV

عفونت HIV می‌تواند در طی دوران حاملگی، طی زایمان، یا دوره‌ی شیردهی از مادر آلوده به جنین منتقل شود. این شکل از انتقال، یک شکل بسیار مهم انتقال HIV در بعضی کشورهای در حال توسعه است. آنالیزهای ویروولوژیک جنین‌های سقط شده،

نشان می‌دهد که HIV می‌تواند در سه ماهه‌ی اول یا دوم حاملگی به جنین منتقل شود. با این وجود، انتقال از مادر به جنین بیشتر در حوالی زایمان صورت می‌گیرد. دو مطالعه انجام شده در رواندا و زئیر سابق (جمهوری کنگو) نشان می‌دهد که نسبت تقریبی انتقال از مادر به فرزند قبل از تولد ۳۰-۲۳٪، در حین تولد ۶۵-۵۰٪، و در طی دوران شیردهی ۲۰-۱۲٪ بوده است.

در غیاب درمان پروفیلاکتیک ضد رتروویروسی به مادر در طی باروری و زایمان، و به جنین بعد از تولد، احتمال انتقال HIV از مادر به جنین یا نوزاد، از ۲۵-۱۵٪ در کشورهای صنعتی و از ۳۵-۲۵٪ در کشورهای در حال توسعه متغیر است. این اختلافات ممکن است وابسته به کفایت مراقبت‌های قبل از تولد، مرحله بیماری HIV و وضعیت سلامتی عمومی مادر در طی بارداری باشد. طبق گزارشات افزایش بیشتر انتقال با عوامل بسیاری همراه است. ثابت شده‌ترین فاکتور در بالا بردن انتقال، وجود میزان بالای ویرمی پلاسمای مادر است که با هم رابطه‌ی خطی دارند. انتقال مادر به فرزند در شرایطی که ویرمی پلاسمای مادر کم‌تر از ۱۰۰۰ نسخه HIV RNA در هر میلی‌لیتر خون باشد، ناشایع است و در شرایطی که این مقدار کمتر از ۵۰ نسخه در هر میلی‌لیتر باشد، بسیار ناشایع است. سازگاری بیشتر مادر و کودک از نظر HLA نیز در افزایش انتقال عفونت از مادر به فرزند نقش دارد. عامل خطر به اثبات رسیده دیگر در انتقال، فاصله طولانی بین پاره شدن کیسه‌ی آب و زایمان است. عوامل خطر احتمالی دیگر که به طور مداوم مشاهده نشده‌اند عبارتند از: کوریوآمینیوت در زایمان، بیماری مقاربتی (STIs) در دوران حاملگی، استفاده از مواد مخدر غیرقانونی^۱ در دوران بارداری، کشیدن سیگار، زایمان پیش از موعد و اقدامات مامایی نظیر آمنیوسنتز، آمنیوسکوپی، الکترودهای جمجمه‌ای جنینی، و اپیزیوتومی. امروزه میزان انتقال مادر به فرزند در زنان بارداری که به دلیل عفونت HIV تحت درمان ART بوده‌اند کمتر از ۱٪ است. چنین درمانی، همراه با عمل سزارین، انتقال HIV از مادر به فرزند را به یک رویداد غیرمعمول در ایالات متحده و دیگر ملل پیشرفته تغییر داده است. در این رابطه هم خدمات سلامت عمومی ایالات متحده و هم سازمان سلامت جهانی، توصیه می‌کنند که تمام زنان باردار مبتلا به عفونت HIV باید برای سلامت مادر و پیشگیری از انتقال پری‌ناتال، بدون توجه به



شکل ۸-۲۰۲ تعداد تقریبی کودکان و بزرگسالان آلوده به HIV تا دسامبر ۲۰۲۰. تعداد کل: ۳۷/۷ (۳۰/۲-۴۵/۱) میلیون نفر

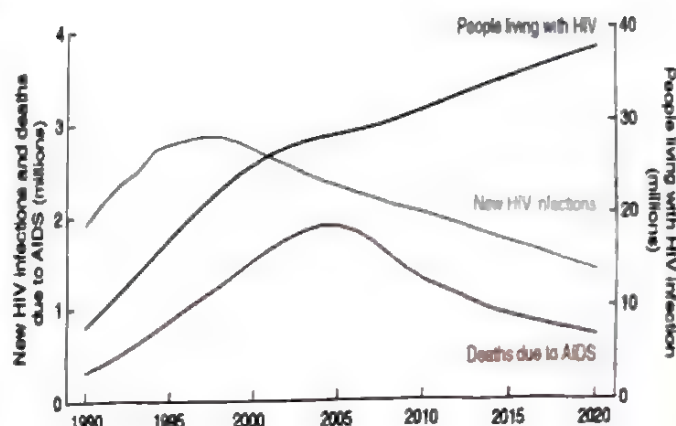
■ انتقال HIV توسط دیگر مایعات بدن

گرچه HIV را می‌توان به صورت تبییک و با میزان کم از بزاق تعداد کمی از افراد آلوده جدا کرد، اما شواهد متقاعدکننده‌ای دال بر انتقال HIV از طریق بزاق، چه از راه بوسیدن یا دیگر تماس‌ها، مثل انتقال شفلی به کارکنان مراکز بهداشتی وجود ندارد. بزاق حاوی فاکتورهای ضد ویروسی اندوژن می‌باشد؛ از میان این فاکتورها، ایزوتیپ‌های IgA، IgG و IgM اختصاصی HIV به سادگی در ترشحات بزاقی افراد آلوده قابل شناسایی هستند. پیشنهاد شده که گلیکوپروتئین‌های بزرگ، مانند موسین‌ها و ترومبوسپوندين -۱، HIV را به صورت تجمعاتی محصور کرده و آماده پاکسازی توسط میزبان می‌کنند. به علاوه، تعدادی از فاکتورهای بزاقی محلول به درجات متغیری HIV را در محیط آزمایشگاهی مهار می‌کنند، که این کار را احتمالاً با هدف‌گیری گیرنده سلول‌های میزبان انجام می‌دهند نه خود ویروس. شاید بهترین مورد مطالعه شده، مهارکننده‌ی پروتئاز ترشحي لکوسیت (SLPI)^۱ باشد که از عفونت HIV در چندین سیستم کشت سلولی جلوگیری کرده و مقادیر آن در بزاق نیز مشابه مقادیر مورد نیاز جهت مهار HIV در محیط آزمایشگاه

مقدار نسخه‌های HIV RNA یا شمار سلول‌های CD4+ T، ART مادام‌العمر دریافت کنند.

تغذیه با شیر مادر، یک روش مهم انتقال عفونت HIV در برخی کشورهای در حال توسعه، خصوصاً در جاهایی که مادران به مدت طولانی فرزندان خود را شیر می‌دهند، است. عوامل خطر انتقال HIV از مادر به نوزاد حین شیردهی شامل سطوح قابل شناسایی HIV در شیر مادر، وجود ماستیت، شمارش سلول‌های CD4+ T پایین در مادر، و کمبود ویتامین A در مادر است. خطر سرایت عفونت HIV در ماه‌های اول شیردهی بالاترین حالت است. به علاوه، تغذیه انحصاری با شیر مادر، در مقایسه با تغذیه مختلط، خطر انتقال HIV کمتری دارد. در کشورهای توسعه یافته تغذیه با شیر مادر آلوده منع می‌شود، زیرا روش‌های جایگزین دیگری برای تغذیه کافی و سالم نوزاد یعنی فرمولا وجود دارد. در کشورهای در حال توسعه که شیر مادر ممکن است برای سلامت کلی نوزاد ضروری باشد، ادامه‌ی cART در مادر آلوده در مدت شیردهی، به طور قابل توجهی احتمال انتقال HIV به نوزاد را کاهش می‌دهد. در واقع، درمان خانم حامله با ART باید جهت منفعت مادر و به همان اندازه جهت پیشگیری از انتقال مادر به جنین تجویز شود و باید بعد از حاملگی و برای تمام طول عمر ادامه یابد.

1- Secretory Leukocyte Protease inhibitor



شکل ۹-۲۰۲۰ مقادیر جهانی تخمین زده شده برای بروز HIV و مرگ به علت AIDS و شیوع HIV. ۱۹۹۰ تا ۲۰۲۰ (از UNAIDS)

مورد HIV/AIDS (UNAIDS) در پایان سال ۲۰۲۰، ۳۷/۷ میلیون فرد مبتلا به HIV وجود داشتند. حدود ۹۵٪ این افراد در کشورهای با درآمد کم و متوسط زندگی می‌کنند؛ حدود ۵۰٪ موارد زن هستند، به علاوه، برآورد می‌شود که ۱/۷ میلیون کودک زیر ۱۵ سال با HIV یا ایدز زندگی می‌کنند. انتشار منطقه‌ای این بیماری در شکل ۸-۲۰۲۰ نشان داده شده است. تعداد تخمینی افرادی که با HIV زندگی می‌کنند (شیوع کلی) از سال ۱۹۹۰، حدود ۵ برابر شده است که بیانگر ترکیب ادامه افزایش نرخ عفونت‌های جدید HIV و اثر طولانی‌کننده‌ی زندگی درمان ضد رتروویروسی است (شکل ۹-۲۰۲۰). در سال ۲۰۲۰، نرخ شیوع عفونت HIV بین افراد با سنین ۱۵-۴۹ سال، ۷/۰٪ بود که این نرخ همان طور که در شکل ۱۰-۲۰۲۰ نشان داده شده است در کشورها و مناطق مختلف، متفاوت بود.

در سال ۲۰۲۰، حدود ۱/۵ میلیون مورد جدید عفونت HIV در جهان وجود داشت که از این تعداد، ۱۵۰,۰۰۰ در کودکان زیر ۱۵ سال بود؛ حدود یک‌سوم عفونت‌های جدید در افراد ۱۵-۲۴ سال رخ داده بود. از نظر جهانی، اعضای برخی جمعیت‌های پرخطر به‌طور نامتناسبی تحت تأثیر عفونت HIV قرار می‌گیرند. کارکنان جنسی، مصرف‌کنندگان مواد مخدر تزریقی، افرادی که تغییر جنسیت می‌دهند، زندانیان، مردان هم‌جنس‌باز، مردانی که با مردان دیگر رابطه جنسی دارند و شرکای جنسی آنها، ۵/۰٪ از موارد جدید عفونت‌های HIV در سال ۲۰۲۰ را تشکیل داده‌اند (شکل ۱۱-۲۰۲۰).

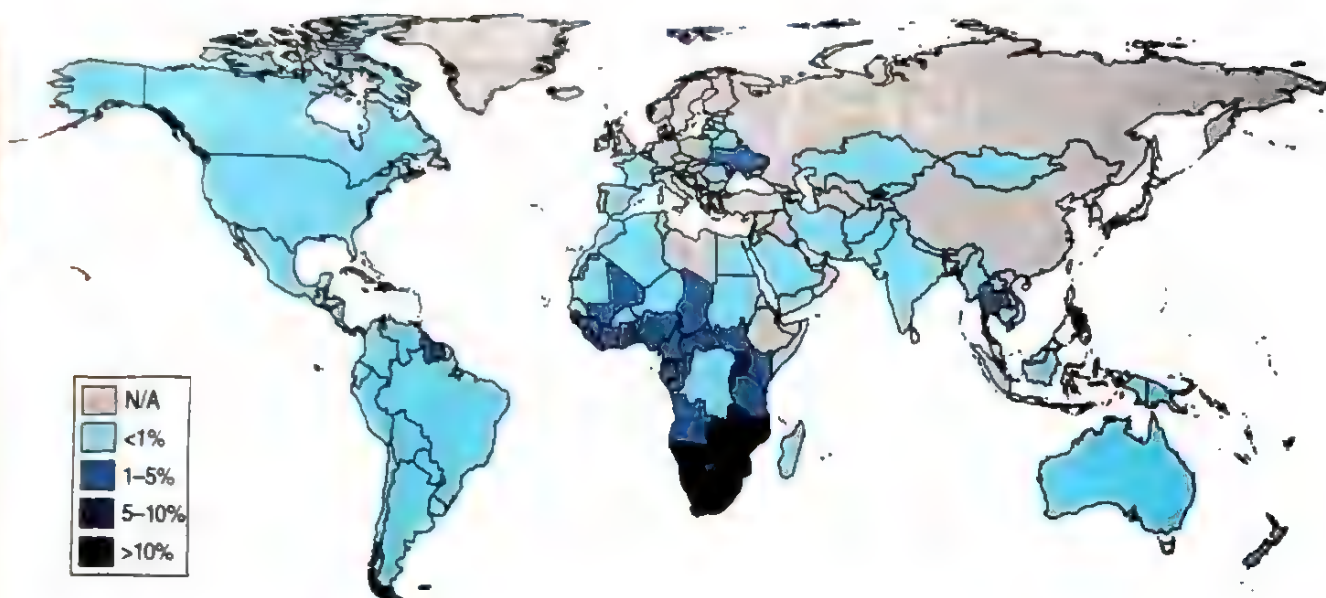
عفونت‌های جدید HIV در سطح جهانی از زمان اوج خود در سال ۱۹۹۷ تا ۵۲٪ کاهش یافته است (شکل ۹-۲۰۲۰). این کاهش در بروز جهانی HIV، احتمالاً نشان‌دهنده‌ی پیشرفت در تلاش‌ها برای پیشگیری از HIV و افزایش فراهم شدن درمان ضد رتروویروسی برای افراد مبتلا به HIV است که موجب کاهش احتمال انتقال HIV از آنها بر شریک‌های جنسی‌شان شده است. در بین بزرگسالان، تعداد تخمینی عفونت‌های جدید تا حدود ۵۰٪ از ۱۹۹۷ تا ۲۰۲۰ کاهش یافته است. میزان عفونت HIV در بین کودکان زیر ۱۵ سال در طی همان دوره زمانی، حدود ۷۰٪ کاهش داشته است. این پیشرفت عمدتاً ناشی از افزایش در دسترس بودن داروهای ضد رتروویروسی برای پیشگیری از انتقال HIV از مادر به نوزاد است. تا دسامبر ۲۰۲۰ حدود ۲۷/۵ میلیون نفر در سراسر جهان تحت درمان ضد رتروویروس بودند. در سال ۲۰۲۰، مرگ کلی ناشی از ایدز ۶۸۰/۰۰۰ نفر بود که ۹۹۰۰۰ نفر از آنها کودکان زیر ۱۵ سال بودند. این کاهش ۶۴

می‌باشد. با توجه به این موضوع، سطوح بالاتر SLPI در بزاق نوزادان که از شیر مادر تغذیه می‌شوند، با کاهش خطر انتقال HIV از طریق شیر مادر همراه بوده است. همچنین مطرح شده است که بزاق مترشحه از غدد تحت فکی، عفونت‌زایی HIV را با بیرون کشیدن gp120 از سطح ویرون کاهش می‌دهد، و تخریب و لیز وابسته به بزاق سلول‌های آلوده به HIV به خاطر هیپوتونیسیته ترشحات دهانی، رخ می‌دهد. انتقال HIV توسط انسان به وسیله گاز گرفتن می‌تواند اتفاق افتد، ولی یک واقعه‌ی نادر است. اگر ویروسی را نتوان از مایعات بدن جدا نمود، حداقل می‌توان آن را در مایعات شناسایی کرد، اما شواهدی دال بر انتقال HIV از طریق تماس با اشک، عرق یا ادرار وجود ندارد. با این وجود، مواردی از عفونت منتقل شده توسط مایعات بدن دیده شده که ممکن است با خون آلوده شده یا نشده باشند. اکثر این عفونت‌ها در شرایط مراقبت بهداشتی نزدیک از فرد آلوده به HIV توسط یکی از نزدیکان بدون در نظر داشتن احتیاطات جهانی به وجود آمده‌اند که موجب تأکید بر پایبندی به این احتیاطات در رسیدگی به مایعات بدن و مواد دفعی افراد مبتلا به HIV می‌شود.

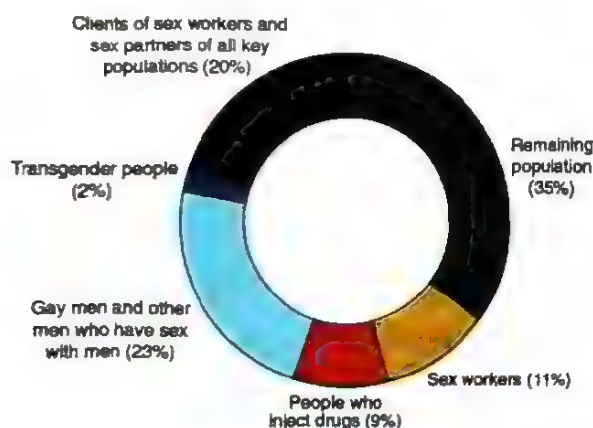
اپیدمیولوژی

■ عفونت HIV و ایدز در سراسر دنیا

عفونت HIV / ایدز یک پاندمی جهانی است که موارد ابتلای آن از تمام کشورها گزارش شده است. براساس برنامه ملل متحد در



شکل ۱۰-۲۰۲۰ شیوع جهانی HIV در بزرگسالان در سال ۲۰۲۰. اطلاعات مربوط به افراد بین سنین ۱۵-۴۹ می باشد.



شکل ۱۱-۲۰۲۰ توزیع جهانی عفونت های جدید HIV در جمعیت. اطلاعات برای ۲۰۲۰ می باشد.

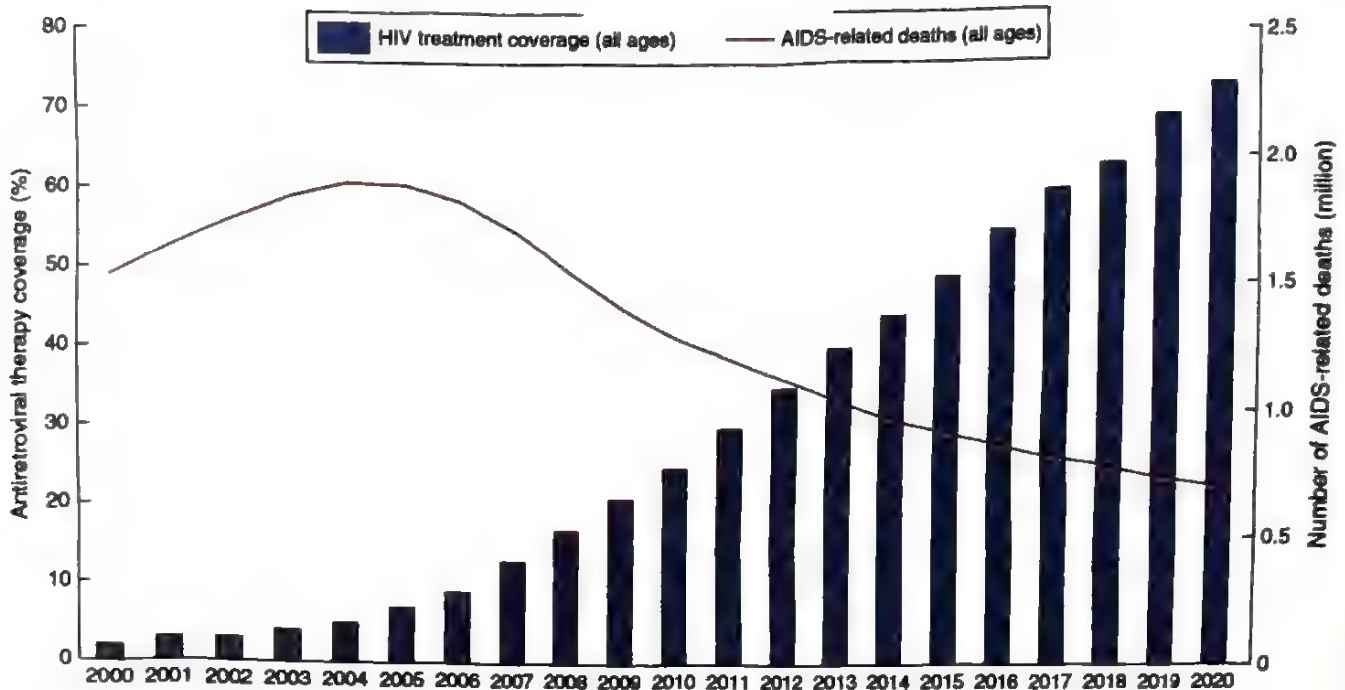
نشان دهنده‌ی علانم کاهش بروز و شیوع HIV در بسیاری از کشورهای این منطقه هستند، با این حال باز هم غالباً این مقادیر بالا هستند. اولین عامل انتقال HIV در اغلب کشورهای منطقه، تماس جنسی دگرجنس است، همان طور که در سراسر آفریقای جنوب صحرا نیز وجود دارد. دختران و زنان حدود ۶۰٪ از تمامی موارد مبتلا به HIV در آن ناحیه را شامل می شوند.

در ۲۵ کشور آفریقای غربی و مرکزی، ۴/۷ میلیون نفر با HIV زندگی می کنند که ۴۱۰/۰۰۰ نفر از آنها را کودکان تشکیل می دهند. شیوع HIV در بیش تر کشورها در مقایسه با آفریقای

درصدی از پیک در سال ۲۰۰۴ مصادف با افزایش سریع دسترسی به درمان ضد رتروویروسی است (شکل ۱۲-۲۰۲۰). از زمان شروع پاندمی HIV، تعداد مرگ ناشی از AIDS به طور کلی حدود ۳/۳۶ میلیون نفر می باشد.

اپیدمی HIV به صورت امواجی در نواحی مختلف جهان رخ داده است، هر موج بسته به وضعیت جمعیتی آن کشور و ناحیه مورد نظر و زمان ورود HIV به داخل جمعیت، دارای ویژگی های نسبتاً متفاوت می باشد. اگرچه اپیدمی ایدز اولین بار در ایالات متحده و مدت کوتاهی پس از آن در اروپای غربی شناسایی شده، اما به احتمال بسیار زیاد، ابتدا در مناطق زیر صحرای آفریقا شروع شده است (مطالب فوق را ملاحظه کنید)، که توسط این اپیدمی به شدت آسیب دیده اند.

با این که ۲۰ کشور آفریقای جنوبی و شرقی، محل زندگی حدود ۶٪ جمعیت جهان است، با این حال بیش از ۵۰٪ کل افراد آلوده به HIV (حدود ۲۰/۶ میلیون نفر در سال ۲۰۲۰) در این ناحیه زندگی می کنند (شکل ۸-۲۰۲۰). تقریباً تمامی کشورهای منطقه دارای اپیدمی های عمومی هستند، به این معنا که شیوع ملی آنها بیش از ۱٪ می باشد. در ۸ کشور منطقه بیش از ۱۰٪ جمعیت بزرگسال بین ۱۵-۴۹ سال آلوده به HIV هستند (شکل ۱۰-۲۰۲۰). جنوب آفریقا بیش ترین تعداد افراد آلوده به HIV در دنیا را دارد (۷/۸ میلیون)؛ سوازیلند (اسواتینی فعلی) بیش ترین شیوع HIV را در جهان دارد (۲۶/۸٪). اطلاعات اخیر



شکل ۱۲-۲۰۲۰ پوشش جهانی درمان ضد رتروویروسی و تعداد مرگ‌های ناشی از ایدز در سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۰.

عقونتهای ناشی از ویروس نقص ایمنی انسانی و سایر

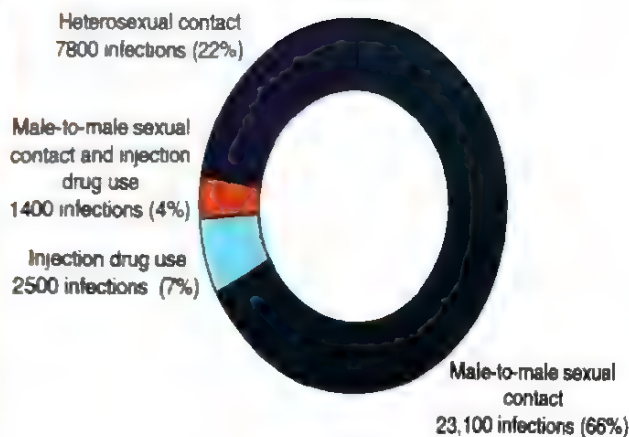
پاکستان و فیلیپین جبران شد. در این منطقه، شیوع HIV در کشورهای آسیای جنوبی شرقی بالاترین میزان است و تنوع گسترده‌ای بین کشورهای مختلف وجود دارد. در بین کشورهای آسیایی، تنها در تایلند نرخ شیوع سرمی بالغین به ۱ درصد می‌رسد. هر چند، جمعیت تعداد زیادی از کشورهای آسیایی آنقدر زیاد است که حتی میزان پایین عفونت و شیوع سرمی در این کشورها باعث ایجاد جمعیت بزرگی از افراد آلوده به HIV می‌شود. در این خصوص، سه کشور پرجمعیت (چین، هند و اندونزی) مسئول حدود سه چهارم افرادی می‌باشد که با HIV در این منطقه زندگی می‌کنند. جمعیت‌های کلیدی (شکل ۱۱-۲۰۲۰) و شرکای آنها مسئول حدود ۹۴٪ عفونت‌های جدید HIV در منطقه در سال ۲۰۲۰ بودند و حدود ۳۰٪ موارد عفونت‌های جدید HIV بین مردم جوان (سنین ۱۵-۲۴ سال) رخ داد. افزایش تعداد عفونت‌های جدید بین مردان همجنس‌گرا و سایر مردانی که با مردان رابطه جنسی دارند، یک نگرانی عمده است. اپیدمی HIV در اروپای شرقی و آسیای مرکزی در حال گسترش است به طوری که ۴۳٪ افزایش در عفونت‌های سالانه جدید HIV و ۳۲٪ افزایش در مرگ‌های ایدز بین ۲۰۱۰ و ۲۰۲۰ رخ داده است. فدراسیون روسیه و اوکراین مسئول اکثر ۱/۶

شرقی و جنوبی نسبتاً پایین است. شیوع HIV در بزرگسالان منطقه ۱/۳٪ است. گرچه تفاوت گسترده‌ای بین کشورها وجود دارد - از ۰/۲٪ در نیجر تا ۷/۳٪ در گینه اکواتور. حدود ۴/۳٪ عفونت‌های جدید منطقه در ۲۰۲۰ در نیجریه رخ داده است؛ یک کشور بزرگ با میزان شیوع سرمی HIV ۱/۳٪. در آفریقای غربی و مرکزی نیز مانند آفریقای شرقی و جنوبی انتقال از طریق تماس جنسی دگرجنس عامل بیش‌تر انتقال‌های HIV است.

خاورمیانه و شمال آفریقا از مناطقی با کم‌ترین شیوع HIV در جهان هستند (کمتر از ۰/۱٪)، اگرچه عفونت‌های جدید از سال ۲۰۱۰ تا ۲۰۲۰، ۷٪ افزایش یافته‌اند. در سال ۲۰۲۰، تعداد تخمینی مردمی که در ناحیه خاورمیانه / شمال آفریقا به HIV مبتلا بودند، حدود ۲۳۰ هزار نفر بود. این موارد ابتلا اکثراً در بین مصرف‌کنندگان مواد تزریقی، مردان همجنس‌باز و کارکنان جنسی و مشتری‌های آنها می‌باشند.

در پایان سال ۲۰۲۰، حدود ۵/۸ میلیون نفر آلوده به HIV در آسیا و مناطق کرانه اقیانوس آرام زندگی می‌کردند. عفونت‌های HIV در این مناطق بین سال‌های ۲۰۱۰ و ۲۰۲۰، ۲۱٪ کاهش داشته است، و کاهش در تایلند و ویتنام با افزایش در

انتقال



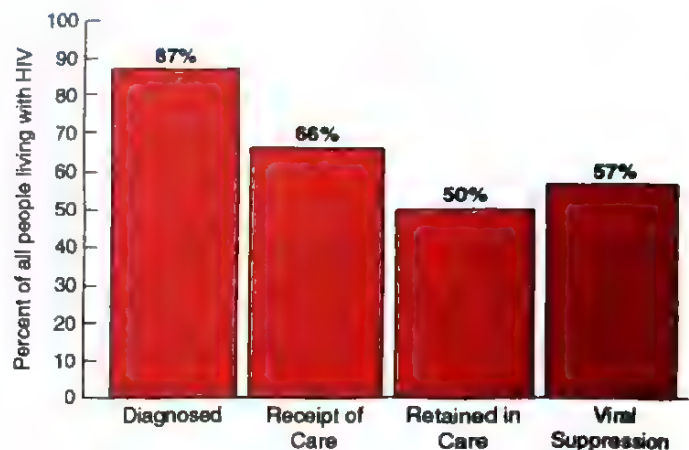
شکل ۲۰۲-۱۴ تعداد تخمینی موارد جدید عفونت HIV در ایالات متحده براساس دسته‌بندی انتقال. تعداد کلی: ۳۴۸۰۰. تخمین بروز برای ۲۰۱۹.

هم‌جنس باز و مردان دو جنس‌گرا و دگرجنس‌گراها و افزایش اندکی بین افرادی که داروهای تزریقی استفاده می‌کنند، دیده شد.

■ عفونت HIV در ایالات متحده

در انتهای ۲۰۱۹، تقریباً ۱/۲ میلیون فرد آلوده به HIV در ایالات متحده زندگی می‌کنند که حدود ۱۳ درصد آنها از عفونت خود اطلاعی ندارند. همان طور که در شکل ۲۰۲-۱۳ نشان داده شده است، تنها حدود ۵۲٪ از افراد مبتلا به عفونت HIV در ایالات متحده قادر به طی کردن مراحل "زنجیره‌ی مراقبت" HIV، از تشخیص، تا قرار گرفتن و باقی ماندن تحت مراقبت، تا دریافت درمان ضد‌رتروویروسی و نهایتاً کاهش بار ویروسی هستند. (به بخش درمان نگاه کنید)

براساس تخمین CDC، نزدیک به دو سوم افراد مبتلا به HIV در ایالات متحده، سیاه‌پوست / آفریقایی - آمریکایی^۱ یا اسپانیایی / لاتین^۲‌اند و حدود ۶۰٪ از آن‌ها، مردانی هستند که با مردان دیگر رابطه‌ی جنسی دارند. شیوع تخمین زده شده‌ی HIV در افراد ۱۳ ساله و بزرگ‌تر در ایالات متحده، حدود ۰/۴٪ است. حدود ۱/۴٪ سیاه‌پوست‌ها / آفریقایی - آمریکایی‌های



شکل ۲۰۲-۱۳ درصد تخمینی افراد مبتلا به عفونت HIV که در مراحل انتخاب شده از زنجیره‌ی مراقبت HIV در ایالات متحده حضور داشتند. داده‌ها مربوط به ۲۰۱۹. دریافت مراقبت طبی به صورت ≥ 1 تست (شمارش CD4 یا بار ویروسی)؛ نگهداری شدن در وضعیت مراقبت به صورت ≥ 2 تست (CD4 یا VL) به فاصله ≥ 3 ماه در ۲۰۱۹؛ سرکوب ویروسی به صورت کمتر از ۲۰۰ کپی در میلی‌لیتر در اغلب تست‌های VL اخیر تعریف می‌شود.

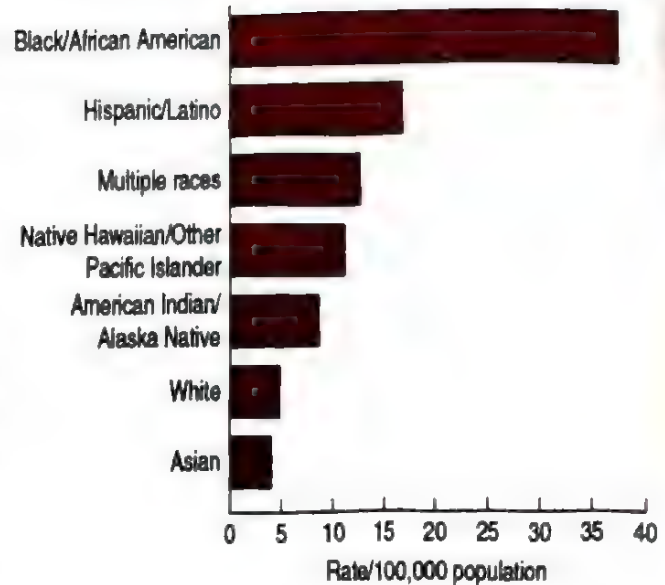
میلیون نفری هستند که با HIV در این منطقه زندگی می‌کنند، جایی که اپیدمی ناشی از مصرف مواد مخدر تزریقی بوده است. جمعیت‌های کلیدی و شرکای جنسی آنها مسئول اکثریت عفونت‌های جدید در منطقه هستند.

در پایان ۲۰۲۰ تقریباً ۲/۱ میلیون نفر آلوده به HIV/AIDS در آمریکای لاتین زندگی می‌کردند. میزان عفونت‌های جدید HIV از ۲۰۱۰ تا ۲۰۲۰ ثابت باقی ماند. در این منطقه، برزیل محل بیشترین تعداد این افراد است (۹۳۰/۰۰۰ نفر). در کارائیب، حدود ۳۳۰/۰۰۰ نفر با HIV زندگی می‌کنند.

در پایان ۲۰۲۰ در آمریکای شمالی و اروپای مرکزی و غربی حدوداً ۲/۲ میلیون فرد با AIDS-HIV زندگی می‌کردند. گرچه روش‌های انتقال در کشورهای مختلف متفاوت است، HIV بیش‌تر در مردانی وجود دارد که با مردان دیگر رابطه جنسی دارند. در اروپای غربی و مرکزی، در ۱۱ کشور افت عفونت‌های HIV تا بیش از ۲۰٪ از سال ۲۰۱۰ تا ۲۰۲۰ دیده شد؛ در حالی که ۱۶ کشور اغلب در اروپای مرکزی، افزایش یا افت محدودی در عفونت‌های جدید HIV را تجربه کردند. در آمریکای شمالی کاهش در تشخیص HIV در بین مردان

1- black / african - american

2- hispanic / latino



شکل ۲۰۲-۱۵ میزان تخمین زده شده عفونت‌های HIV (شامل اطفال) که طی ۲۰۱۹ در ایالات متحده براساس نژاد / قومیت تشخیص داده شده‌اند (به ازای ۱۰۰/۰۰۰ جمعیت). (از CDC).

ایالات متحده مبتلا به عفونت HIV هستند که این میزان از همه‌ی گروه‌های دیگر نژادی / قومی بیش‌تر است.

تعداد سالانه تخمینی عفونت‌های جدید HIV در ایالات متحده بیش از دو سوم از زمان اوج خود در اواخر دهه ۱۹۸۰ یعنی حدود ۱۳۰/۰۰۰ نفر در سال افت پیدا کرده است. داده‌های CDC اشاره می‌کنند که پیشرفت در سال‌های اخیر متوقف شده است. به نحوی که در حدود ۳۴۰۰۰ تا ۳۸۰۰۰ عفونت جدید HIV سالانه رخ می‌دهد. توزیع تخمینی موارد ابتلا به HIV در ۲۰۱۹ در شکل ۲۰۲-۱۴ نشان داده شده است.

در ایالات متحده بار عفونت HIV در ایالت‌ها و منطقه‌ها به صورت یکنواخت توزیع نشده است. در بیش‌تر مناطق کشور، HIV در مناطق شهری متمرکز است. در ایالات جنوبی، درصد‌های بالاتر تشخیص بیماری به مناطق کوچک‌تر شهری و غیرشهری اختصاص دارد. عفونت HIV جمعیت‌های کمی را بدون تناسب مناطق روستایی و شهری در ایالات متحده درگیر کرده است. از بین افرادی که تشخیص HIV برایشان داده شده بود (بدون توجه به مرحله‌ی عفونت)، در سال ۲۰۱۹، ۴۲٪ آمریکایی‌های سیاه‌پوست / آفریقایی بودند - گروهی که تنها ۱۳٪ جمعیت آمریکا را دربر می‌گیرد. اسپانیایی تبارها / لاتین‌ها

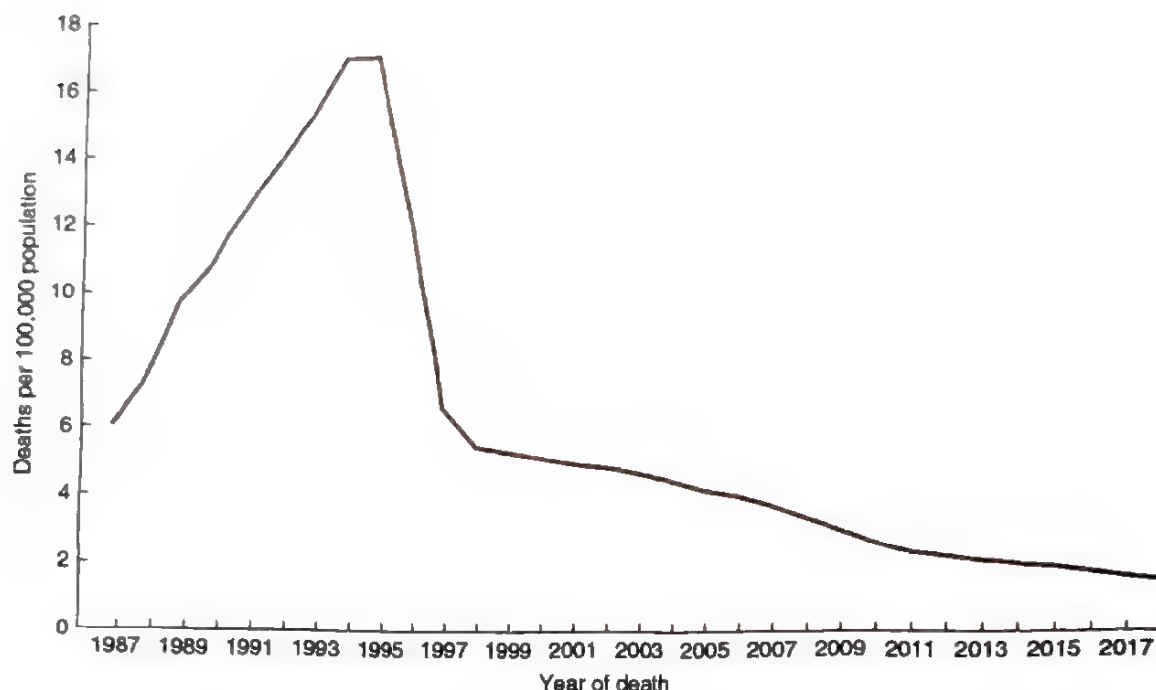
که ۱۸٪ جمعیت ایالات متحده را تشکیل می‌دهند، ۲۹٪ موارد تشخیصی جدید HIV را شامل می‌شوند. میزان تخمینی تشخیص‌های جدید HIV در ۲۰۱۹ با نژاد / قومیت در هر ۱۰۰/۰۰۰ نفر در ایالات متحده در شکل ۲۰۲-۱۵ نشان داده شده است.

انتقال پری‌ناتال HIV از مادر آلوده به فرزندش، در ایالات متحده به طور قابل توجهی کاهش یافته است. قسمت بزرگی از این کاهش به علت پیاده‌سازی دستورالعمل‌هایی برای مشاوره‌ی جهانی و آزمایش شدن داوطلبانه زنان باردار برای HIV و استفاده از درمان ضد رتروویروسی در زنان باردار و نوزادانشان برای پیشگیری از عفونت است. در سال ۲۰۱۹، در ۶۱ کودک در ایالات متحده، عفونت HIV تشخیص داده شد، که نسبت به عدد حداکثری ۱۷۵۰ در سال ۱۹۹۱ کاهش یافته است.

تعداد مرگ در بین افراد مبتلا به HIV به طور پیوسته طی دهه‌ی ۱۹۸۰ در ایالات متحده افزایش یافت و در سال ۱۹۹۵ به اوج خود رسید. از آن موقع، آمار سالانه مرگ‌های مربوط به HIV ۴ برابر کاهش داشته است (شکل ۲۰۲-۱۶). این روند به چند علت ایجاد شده است که عبارت‌اند از: پیشرفت پروفیلاکسی و درمان عفونت‌های فرصت‌طلب، کسب تجربه در کادر بهداشتی در رابطه با مراقبت از فرد مبتلا به HIV، دسترسی بهتر به مراقبت‌های بهداشتی، و کاهش موارد عفونت جدید. با این حال، تأثیرگذارنده‌ترین علت به وضوح استفاده‌ی بیش‌تر از داروهای ضد رتروویروسی ترکیبی (ART) است که معمولاً به صورت ترکیبی از سه یا چهار دارو مصرف می‌شوند.

پاتوفیزیولوژی و پاتورنز

شاه‌علامت بیماری HIV یک نقص ایمنی شدید است که از کاهش پیش‌رونده در کمیت و کیفیت در زیرمجموعه‌ای از لنفوسیت‌های T به نام سلول‌های T یاریگر (*helper T cell*) در زمینه‌ی فعال‌سازی ایمنی ناهنجار ناشی می‌شود. این زیر گروه از سلول‌های T، از نظر فنوتیپی براساس حضور ملکول‌های CD4 در سطح آنها مشخص می‌شوند (فصل ۳۴۹) که در حقیقت گیرنده‌های سلولی اولیه برای HIV هستند. جهت اتصال کارآمد، ادغام و ورود HIV-1 به داخل سلول‌های هدف علاوه بر CD4، وجود یک گیرنده فرعی^۱ نیز الزامی است (شکل ۲۰۲-۳ و ۲۰۲-۴). HIV-1 از ۲ دسته بزرگ گیرنده فرعی برای ادغام با



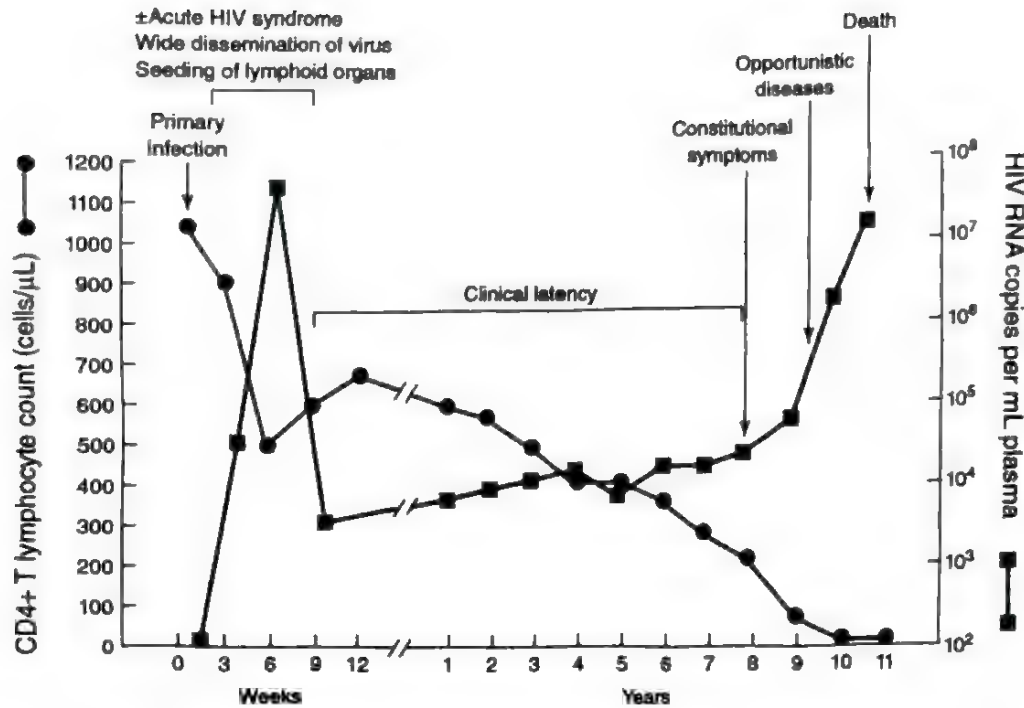
شکل ۱۶-۲۰۲ روند میزان مرگ و میر ناشی از عفونت HIV براساس سن، ایالات متحده، ۱۹۸۷-۲۰۱۸. توزیع سنی براساس جمعیت ۲۰۰۰ است.

پیشرفت شدید نقص ایمنی در بیمار، ظاهر شوند. ترکیب وقایع بیماریزایی ویروسی و اختلال ایمنی از شروع بیماری HIV تا مراحل پیشرفته آن، بسیار پیچیده و متنوع است. در نظر گرفتن این نکته که مکانیسم‌های بیماریزایی عفونت HIV به صورت چند عاملی و چند مرحله‌ای بوده و در هر مرحله از بیماری متفاوت است، مهم می‌باشد. بنابراین، به نظر می‌رسد که مطالعه نمونه‌های معمول مبتلا به عفونت HIV که درمان نشده‌اند به منظور بررسی هرچه بیشتر رویدادهای بیماریزایی لازم باشد (شکل ۱۷-۲۰۲).

■ وقایع اولیه در عفونت HIV: عفونت اولیه و انتشار اولیه ویروس

با استفاده از انتقال مخاطی رکتال یا واژینال در پریمات‌های غیرانسانی به عنوان مدل، اولین وقایع (طی ساعت‌ها) که به دنبال در معرض قرار گرفتن HIV با سطح مخاطی رخ می‌دهند تعیین می‌کنند که آیا عفونت پایه‌ریزی شده یا نارس است و همچنین حوادث بعدی متعاقب آن اتفاق می‌افتد یا خیر. اگرچه سد موکوسی در مقابل دسترسی ویروس HIV به اهداف حساس در بافت زیر مخاطی نسبتاً مؤثر است، اما این ویروس می‌تواند از

غشای سلول و ورود به آن استفاده می‌کند: CCR5 و CXCR4؛ این گیرنده‌های فرعی، همان گیرنده‌های اولیه شیمیایی هستند که موجب جذب سیتوکین‌هایی به نام کموکین‌ها می‌شوند و در حقیقت متعلق به خانواده‌ی گیرنده‌های متصل به پروتئین G هستند که هفت پروتئین خلال غشایی متصل به آن می‌باشند. شماری از مکانیسم‌هایی که باعث عملکرد نامناسب ایمنی و/یا آسیب سلول‌های CD4+ T می‌شود در شرایط آزمایشگاهی شناخته شده‌اند؛ این مکانیسم‌ها شامل عفونت مستقیم و تخریب سلول‌های CD4+ توسط HIV و نیز تأثیر غیرمستقیم مثل پاکسازی ایمنی سلول‌های آلوده، مرگ سلولی مرتبط با فعال سازی ایمنی نابجا و التهاب شامل پروپتوز وابسته به کاسپاز - ۱ برانگیخته شده توسط سلول‌های CD4+ T بافتی که تحت عفونت ناقص / غیر مولد HIV قرار دارند، و خستگی ایمنی ناشی از فعال شدن پایدار سلولی که منجر به اختلال عملکرد سلول می‌شود. وقتی تعداد سلول‌های CD4+ T، از سطح خاصی پایین‌تر می‌آید، بیمار در معرض خطر بالای ابتلا به بسیاری از بیماری‌های فرصت طلب قرار می‌گیرد، بخصوص عفونت‌ها و نئوپلاسم‌هایی که از ویژگی‌های عفونت ایدز هستند. بعضی از ویژگی‌های ایدز، مثل سارکوم کاپوسی و بعضی اختلالات عصبی مشخص، تنها از طریق تأثیرات HIV در سرکوب عملکرد ایمنی توجیه نمی‌شوند، چرا که این عوارض ممکن است قبل از



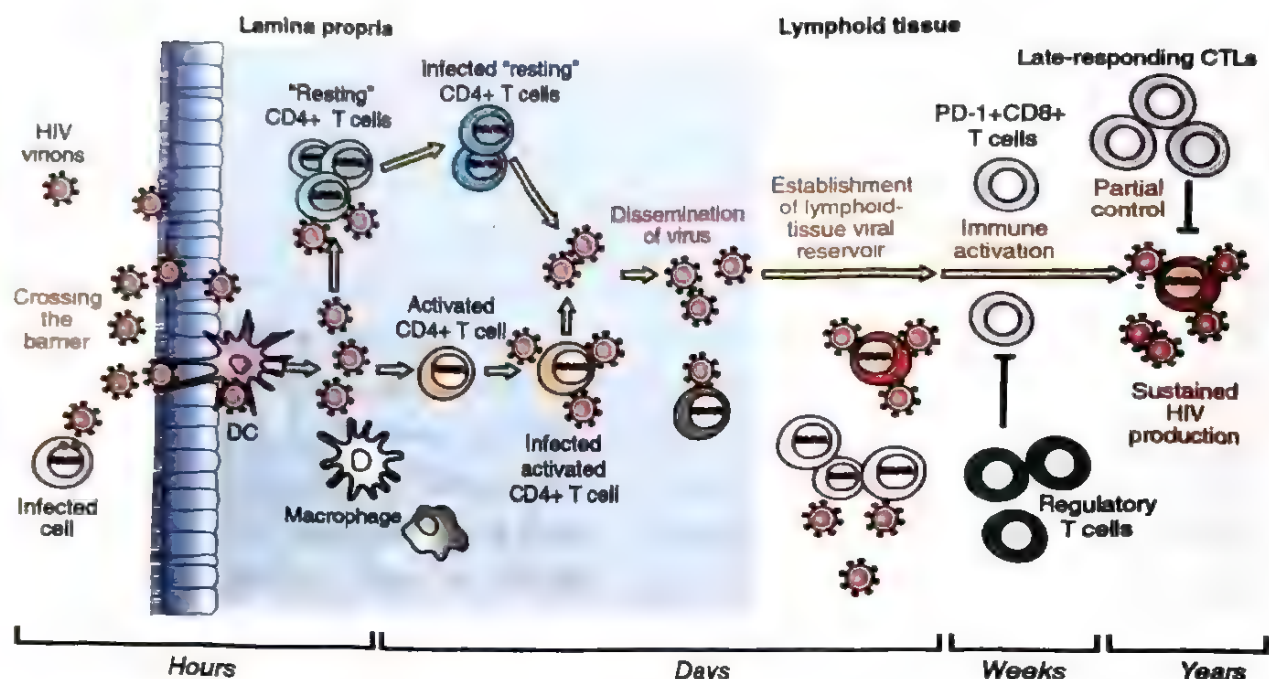
شکل ۱۷-۲۰ سیر معمول عفونت HIV در یک بیمار درمان نشده. برای جزئیات بیشتر به متن مراجعه شود.

بیماری می‌گویند. در ابتدا، همزمان با همانندسازی ویروس طی روزها تا هفته‌ها، عفونت به گره‌های لنفاوی تخلیه شونده و سپس به دیگر اجزای لنفاوی که غنی از سلول‌های CD4+ T هدف هستند گسترش می‌یابد و سبب شیوع ویرمی شدید می‌شوند که قابل تشخیص با ارزیابی‌های امروزی است (شکل ۱۸-۲۰). یک عضو لنفاوی مهم بافت لنفوییدی مرتبط با روده (GALT) است که به دلیل تعداد بالای سلول‌های CD4+ T (معمولاً سلول‌های خاطره) یکی از اهداف اصلی عفونت HIV می‌باشد و توسط اثرات مستقیم ویروسی و آپوپتوز ناشی از فعال‌سازی، آلوده و تضعیف می‌شوند. زمانی که همانندسازی ویروس به این آستانه برسد و به صورت گسترده منتشر شود، عفونت قویاً در سراسر بافت‌های لنفویید بدن تثبیت شده و این فرآیند برگشت‌ناپذیر خواهد بود. عفونت ابتدایی سلول‌های مستعد تا حدی وابسته به مسیر عفونت است. ویروس‌هایی که از طریق خون یا محصولات خونی آلوده (تزریق‌های خونی، استفاده از سوزن‌های آلوده برای تزریق مواد، آسیب با اشیاء تیز، انتقال از مادر به جنین در حین تولد یا در حوالی تولد یا ارتباط جنسی که سبب ترومایی شود که خون‌ریزی کند) مستقیماً وارد جریان خون می‌شوند، احتمالاً ابتدا وارد طحال و دیگر اعضای لنفاوی که در آنجا عفونت‌های کانونی اولیه آغاز می‌شوند، شده و به دنبال آن انتشار

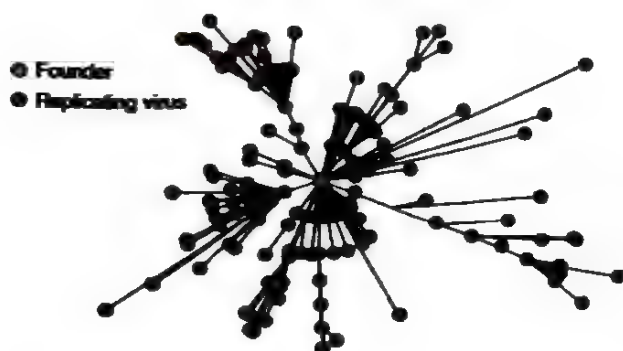
طریق انتقال توسط سلول‌های لانگرهانس که نوعی از سلول‌های دندریتی اپیدرم است در زیر سطح یا از طریق پارگی‌های میکروسکوپی موکوسی، از این مانع عبور کنند. در بیماری زخم‌شونده تناسلی این سد موکوسی به وضوح درهم شکسته شده و باعث تسهیل ورود ویروس‌ها و افزایش کفایت عفونت‌زایی می‌شود. سپس ویروس‌ها به دنبال اهداف حساس یا همان سلول‌های CD4+ T پراکنده در موکوس می‌باشند. این پراکندگی سلول‌های هدف، مانعی قابل توجه در برابر عفونت‌زایی است. این موانع سبب می‌شوند که انتقال جنسی HIV کفایت اندکی داشته باشد (انتقال جنسی^۱ در بالا را ببینید). هم سلول‌های CD4+ T که در حال استراحت نسبی هستند و هم سلول‌های CD4+ T فعال شده، به عنوان تقویت‌کنندگان ابتدایی عفونت محسوب می‌شوند. تعداد سلول‌های CD4+ T در حال استراحت بیشتر است؛ با این حال سلول‌های CD4+ T فعال شده از عفونت مولد حمایت می‌کنند و بنابراین مقادیر ویروسی بیشتری ایجاد می‌کنند. به منظور تثبیت عفونت، میزان همانندسازی پایه (R_0) باید برابر ۱ یا بیشتر باشد، یعنی هر سلول آلوده حداقل یک سلول دیگر را آلوده کند. وقتی که عفونت تثبیت شد، ویروس در سلول‌های لنفویید در مخاط، زیر مخاط و تا حدودی بافت لنفوتیکولر تخلیه‌کننده بافت‌های روده یا ژنیتال تکثیر می‌شود. برای مدت متغیری تا چند روز نمی‌توان ویروس را در پلاسما یافت. به این زمان، دوره‌ی "خسوف"

1- eclipse

2- gut - associated lymphoid tissue



شکل ۱۸-۲۰۲ خلاصه‌ی حوادث اولیه در عفونت HIV. برای جزئیات بیشتر متن را ملاحظه فرمایید. CTLs: لنفوسیت‌های T سیتولیتیک. HIV: ویروس نقص ایمنی انسان.



شکل ۱۹-۲۰۲ همان طور که ویروس HIV از ویروس مؤسس به ویروس‌هایی که متناوباً همانندسازی می‌کنند، واگرایی پیدا می‌کند، محل‌های متصل به N گلیکوزید تجمع می‌یابند.

با سندرم حاد HIV باشد که با درجاتی متفاوت، در حدود ۵۰٪ این افراد طی ۲ تا ۴ هفته از عفونت اولیه اتفاق می‌افتد (ادامه مطلب را ببینید). این سندرم معمولاً با مقادیر بالایی ویروسی که به صورت میلیون‌ها نسخه از RNA ویروس HIV در میلی‌لیتر پلاسما اندازه‌گیری می‌شود، همراه است و برای چند هفته باقی می‌ماند. علائم شبیه مونونوکلئوز حاد به خوبی با حضور سطوح

گسترده در بین دیگر بافت‌های لنفوئیدی (همان طور که در بالا اشاره شد) اتفاق می‌افتد.

نشان داده شده است که انتقال جنسی HIV نتیجه یک حادثه عفونی منفرد و این امر است که تنگنای ژنتیکی (genetic bottleneck) ویروس برای انتقال جهت انتقال انتخابی ویروس‌های خاص وجود دارد. مثلاً برخی از ویژگی‌های گلیکوپروتئین پوشش ویروس HIV، نقش عمده‌ای در انتقال دارند؛ حداقل در ویروس‌های زیرگروه A و C. ویروس‌های انتقال دهنده که اغلب به عنوان "ویروس‌های مؤسس" نامیده می‌شوند، معمولاً در طول ویرمی شایع در افراد انتقال دهنده، کمتر حضور داشته و واگرایی اندکی را همراه با توالی‌های شامل توالی لوپ V1-V2 کوتاه‌تر و تعداد کمتری از مکان‌های گلیکوزیلاسیون متصل به N را نسبت به انواع اصلی ویروس‌های شایع دارند. این ویروس‌ها تقریباً منحصرأ سویه‌های R5 هستند و معمولاً نسبت به خنثی‌سازی توسط آنتی‌بادی‌های فرد انتقال دهنده، حساس هستند. زمانی که همانندسازی در فردی که جدیداً مبتلا شده است ادامه می‌یابد، ویروس مؤسس واگرائیده و مکان‌های گلیکوزیلاسیون در آن تجمع یافته و به تدریج نسبت به خنثی‌سازی مقاوم‌تر می‌شود (شکل ۱۹-۲۰۲).

ممکن است شیوع حاد ویرمی و انتشار گسترده ویروس در افرادی که به صورت اولیه به عفونت HIV مبتلا شده‌اند، همراه

بالایی از ویرومی پلاسما مرتبط است. تقریباً تمام بیماران درجاتی از ویرومی پلاسما را در طی عفونت اولیه تجربه می‌کنند که ناشی از گسترش ویروس در بافت لنفاوی است، با این حال ممکن است بدون علامت باقی بماند یا تجربه کردن علائم را ذکر نکنند. به نظر می‌رسد که میزان ویرومی ابتدایی پلاسما در عفونت اولیه HIV، لزوماً نرخ پیشرفت بیماری را تعیین نمی‌کند؛ با این حال میزان سطح ثابت پلاسمایی ویرومی بعد از حدود یک سال، با شیب پیشرفت بیماری در بیمارانی که درمان نگرفته‌اند و با اختلالات ایمنولوژیک یا ویرولوژیک که در بیمار درمان شده پایدار باقی می‌ماند، همبسته به نظر می‌رسد. مقادیر بسیار بالای ویرومی که در بسیاری از بیماران دارای عفونت حاد HIV دیده می‌شود، احتمالاً با احتمال بیش‌تر انتقال ویروس به سایرین از طریق راه‌های مختلف مثل انتقال جنسی، استفاده از سوزن و سرنگ مشترک، و انتقال از مادر به فرزند در حین زایمان، در حوالی زایمان یا از طریق شیر مادر مرتبط است.

■ تثبیت عفونت مزمن و پایدار

پایداری تکثیر ویروس عفونت HIV در میان عفونت‌های ویروسی انسان، حالتی منحصر به فرد دارد. علی‌رغم بروز پاسخ‌های قوی ایمنی سلولی و هومورال که پس از عفونت اولیه پدید می‌آیند (قسمت پاسخ ایمنی HIV را ببینید)، پس از تثبیت عفونت، ویروس موفق به فرار از پاکسازی کامل مرتبط با ایمنی می‌شود و به طور متناقضی توسط فعال‌سازی ایمنی رشد می‌یابد و هرگز به طور کامل از بدن پاک نمی‌شود، بلکه یک عفونت مزمن به وجود می‌آید که با درجات متغیری از تکثیر ویروس، در بیمار درمان نشده متوسط حدود ۱۰ سال، قبل از بروز علائم بالینی ادامه می‌یابد (مبحث «بیماری HIV پیشرفته» در ادامه را ببینید). این رویداد، تثبیت یک عفونت مزمن و پایدار است که ویژگی بارز بیماری ناشی از HIV می‌باشد. تقریباً در سراسر سیر مداوم عفونت مزمن در بیماران درمان نشده، می‌توان از طریق سنجش‌های مولکولی وسیعاً در دسترس اندازه‌گیری نسخه‌های HIV RNA پلاسمایی مرتبط با ویرون (نسخه به ازای هر میلی‌لیتر) تکثیر ویروس را مشخص کرد. سطوح ویروس تا حد زیادی در اغلب بیماران درمان نشده تفاوت می‌کند و معمولاً طیفی از کمتر از ۵۰ تا بیش از یک میلیون کپی از HIV RNA به ازای هر میلی‌لیتر پلاسما دارد. مطالعات اخیر با استفاده از تکنیک‌های مولکولی بسیار حساس، ثابت کرده‌اند که حتی در بیماران درمان شده که در آنها ویرومی

پلاسما توسط ART به زیر مقدار قابل تشخیص سرکوب می‌شود (حد پایین‌تر، ۲۰ تا ۵۰ کپی از HIV RNA به ازای هر میلی‌لیتر بسته به کیت سنجش کارخانه)، باز هم تکثیر ویرونی در اکثر بیماران آلوده در حد کم ولی دائمی ادامه دارد. در سایر عفونت‌های ویروسی انسانی، به استثنای مواردی اندک، اگر بیمار زنده بماند، ویروس کاملاً از بدن وی پاک شده و حالتی از ایمنی در برابر عفونت‌های بعدی بوجود می‌آید. عفونت HIV، به ندرت موجب مرگ میزبان در جریان عفونت اولیه می‌شود. بعضی ویروس‌ها، مانند HSV (فصل ۱۹۲)، پس از عفونت کاملاً از بدن پاک نمی‌شوند، بلکه وارد یک مرحله عفونت نهفته می‌گردند؛ در این موارد نهفتگی میکروبیولوژیک با نهفتگی بالینی همراه است. این حالت در مورد عفونت HIV صادق نیست. مزمن شدن همراه با تکثیر مداوم ویروس، در مورد عفونت‌های هپاتیت B و هپاتیت C (فصل ۳۴۱) نیز دیده می‌شود؛ اگرچه در این دو مورد، هدف ویروس دستگاه ایمنی نیست.

گریز HIV از کنترل مؤثر سیستم ایمنی HIV

جهت ایجاد یک عفونت مزمن از حذف شدن و کنترل توسط سیستم ایمنی سلولی و هومورال می‌گریزد. چندین مکانیسم جهت این گریز پیشنهاد شده است. از مکانیسم‌های برتر، تثبیت سطح حفظ شده‌ی همانندسازی همراه با ایجاد تنوع ویروسی به علت جهش و نوترکیبی است. انتخاب جهش یافته‌هایی که از کنترل شدن به وسیله لنفوسیت‌های T سیتولیتیک (CTLs) CD8+ می‌گریزند برای تجمع و پیشرفت عفونت HIV حیاتی است. سرعت بالای همانندسازی ویروس و جهش‌های اجتناب‌ناپذیر ویروس نیز باعث ناتوانی آنتی‌بادی‌ها در خنثی کردن وی/یا پاکسازی ذرات ویروس اوکولوگ می‌گردد. علاوه بر این به دلایلی که نامشخص باقی‌مانده‌اند، سیستم ایمنی هومورال به راحتی آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده کلاسیک علیه پوشش HIV تولید نمی‌کند و فقط بعد از سال‌ها همانندسازی ویروسی پایدار و بعد از تثبیت قاطع عفونت این آنتی‌بادی را تولید می‌کند (ادامه مطلب را ببینید). آنالیز گسترده نمونه‌های متوالی HIV و پاسخ‌های میزبان، نشان داده است که گریز ویروس از پاسخ‌های سلول‌های B و سلول‌های T CD8+ به سرعت پس از عفونت رخ می‌دهد و به ویروس اجازه می‌دهد که از پاسخ‌های ایمنی مؤثر یک قدم جلوتر باشد. لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک CD8+ اختصاصی برای ویروس، طی عفونت اولیه HIV گسترش زیادی می‌یابند، و احتمالاً نشان‌دهنده‌ی

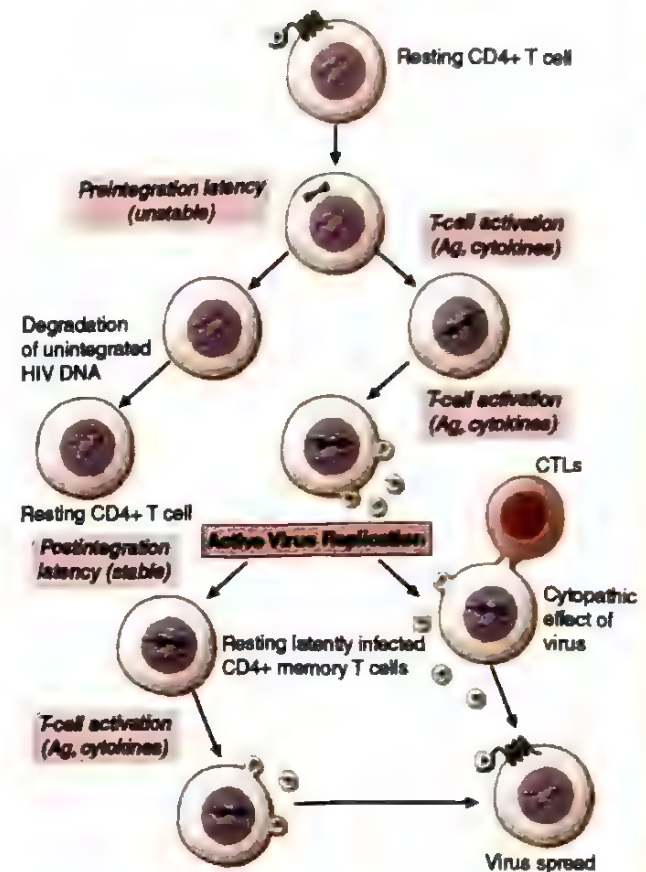
پروتئین‌های پوشش ویروس یعنی gp120 و gp41 هستند. HIV برای گریز از پاسخ‌های خنثی‌کننده، حداقل از ۳ مکانیسم استفاده می‌کند: قابلیت تغییرپذیری زیاد در توالی اولیه پوشش، گلیکوزیلاسیون وسیع در پوشش و پنهان‌سازی ساختاری اپی‌توپ‌های خنثی‌کننده. چندین مطالعه که پاسخ ایمنی هومورال به HIV را از مراحل اولیه پس از عفونت اولیه دنبال می‌کنند، نشان داده‌اند که ویروس به طور مداوم جهش می‌یابد تا بتواند از پاسخ آنتی‌بادی‌ها بگریزد به طوریکه آنتی‌بادی‌های ترشح شده ویروس اوتولوگ فعلی را خنثی نمی‌کنند. آنتی‌بادی‌های با خنثی‌کنندگی وسیع که در محیط آزمایشگاه، قابلیت خنثی‌سازی طیف وسیعی از نمونه‌های HIV اولیه را دارند، تنها در حدود ۲۰٪ افراد مبتلا به HIV بروز می‌یابند، و اگر هم بروز یابند، نیازمند ۲ تا ۳ سال عفونت با همانندسازی مداوم ویروس برای بلوغ تمایل^۱ آنتی‌بادی‌ها اند. متأسفانه، زمانی که این آنتی‌بادی‌های با خنثی‌کنندگی وسیع تشکیل شوند، دیگر در نگهداری همانندسازی ویروس در بیمار در سطح فعلی، مؤثر نیستند. ویرمی پایدار منجر به از بین رفتن سلول‌های B مانند از بین رفتن گزارش شده سلول‌های T CD8+ می‌شود که به اختلال‌های پاسخ هومورال به HIV می‌افزاید.

نقش کمک سلول‌های T CD4+ برای انسجام پاسخ‌های ایمنی مختص آنتی‌ژن (چه از نوع هومورال و چه از نوع سلولی) بسیار مهم است. ویروس HIV ترجیحاً سلول‌های T CD4+ فعال شده شامل سلول T CD4+ مختص HIV را آلوده می‌کند، و لذا فقدان این پاسخ‌های مختص ویروس از جانب سلول‌های T یاریگر^۲، پی‌آمدهای بسیار منفی برای کنترل ایمونولوژیک تکثیر HIV خواهد داشت. علاوه بر این، این فقدان در مراحل اولیه سیر بیماری رخ می‌دهد و مطالعات حیوانی نشان می‌دهد که ۷۰-۴۰٪ کل سلول‌های T CD4+ حافظه‌ای GALT در طی عفونت حاد از بین می‌روند. در ویرمی مزمن HIV، سلول‌های T CD4+ نیز شواهدی از خستگی نشان می‌دهند، شامل افزایش CTLA-4 (آنتی‌ژن ۴ مرتبط با لنفوسیت T سیتوتوکسیک) که عضوی از خانواده‌ی B7-CD28 است.

نهایتاً، گریز HIV از سیستم ایمنی طی عفونت اولیه، موجب تشکیل تجمع بزرگی از سلول‌های T CD4+ آلوده نهفته (به عنوان مخزن ویروسی اشاره می‌گردد) می‌شود که سلول‌های CTL اختصاصی ویروس یا ART قادر به شناسایی یا از بین

پاسخ‌های با تمایل زیادند که انتظار می‌رود بیش‌ترین تأثیر را در حذف سلول‌های مبتلا به ویروس داشته باشند؛ با این حال این محدود شدن معمولاً کامل نیست، زیرا همانندسازی ویروسی در اکثر افراد در مقادیر نسبتاً بالایی باقی می‌ماند. علاوه بر گریز ویروسی از CTLها به علت نرخ بالای جهش، تصور می‌شود که پاسخ ایمنی اولیه‌ی قوی از نظر عملکردی ناکارآمد شده که به علت فعال‌سازی شدید ایمنی به علت همانندسازی پایدار ویروسی است که منجر به «فرسودگی» ایمنی می‌گردد که هر دو بازوی ایمنی اکتسابی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. مطالعات متعددی حاکی از آن هستند که از بین رفتن سلول‌های T CD8+ مختص HIV در حین فعال شدن ایمنی طولانی ناشی از ظهور گیرنده‌های متعدد مهاری، مثل مولکول مرگ برنامه‌ریزی شده ۱-PD (از مولکول‌های خانواده‌ی [B7-CD28])، ایمونورسپتور سلول T با دامنه‌های Ig و ITIM (TIGIT)، ایمونوگلوبولین سلول T و مولکول حاوی دامنه موسین - ۳ (Tim-3) و ژن ۳ فعال‌کننده لنفوسیت (Lag-3) می‌باشد که روی هم رفته به عنوان گیرنده‌های نقطه بازرسی ایمنی نامیده می‌شوند. تنظیم افزایشی این پروتئین‌های سطحی، واکنش‌دهی چندگانه و ظرفیت تکثیری، ویژگی‌های عملکردی سلول‌های T CD8+ که برای کشتن مؤثر پاتوژن‌ها لازم است را محدود می‌کنند. یکی دیگر از مکانیسم‌های فرار HIV از کنترل سیستم ایمنی، کاهش مولکول‌های HLA دسته I در سطح سلول‌های آلوده به HIV از طریق پروتئین Nef، Tat و Vpu در ویروس HIV است که سبب فقدان توانایی سلول‌های CD8+ CTLs در شناسایی و کشتن سلول‌های هدف آلوده می‌شود. هرچند که این کاهش مولکول‌های HLA دسته I می‌بایست به از میان بردن سلول‌های آلوده به HIV به وسیله سلول‌های کشنده‌ی طبیعی (NK) کمک کند، ولی به نظر نمی‌رسد که مکانیسم مذکور نقش مؤثری در حذف سلول‌های آلوده به HIV داشته باشد (به ادامه مطلب توجه کنید). از جمله روش‌های بالقوه دیگر فرار سلول‌های آلوده به HIV از حذف شدن به وسیله سلول‌های T CD8+، مخفی شدن سلول‌های آلوده در جایگاه‌هایی است که از نظر ایمنی خاص و دور از دسترس هستند، نظیر دستگاه عصبی مرکزی (CNS). همچنین تعداد پایین CTLs CD8+ مختص ویروس در بافت‌های لنفوئید (به نام مراکز زایا) که HIV فعالانه تکثیر می‌شود.

اهداف اصلی آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده علیه HIV،



شکل ۲۰-۲۰۲ تولید سلول‌های $CD4^+ T$ مبتلا به عفونت نهفته و در حال استراحت در افراد آلوده به HIV. برای جزئیات به متن مراجعه کنید. Ag، آنتی‌ژن؛ CTLs، لنفوسیت‌های T سیتولیتیک.

بردن آنها نیستند. لذا، علیرغم بروز پاسخ ایمنی قوی و تنظیم کاهشی قابل توجه تکثیر ویروس پس از عفونت HIV اولیه، HIV موفق به تثبیت یک وضعیت عفونت مزمن با درجات متغیری از تکثیر پایدار ویروس می‌گردد. در بیشتر موارد، طی این دوره، وضعیت بالینی بیمار از عفونت حاد اولیه وارد یک وضعیت بالینی نهفته یا فعالیت آرام اما پیوسته بیماری می‌شود. (به ادامه مطلب توجه کنید).

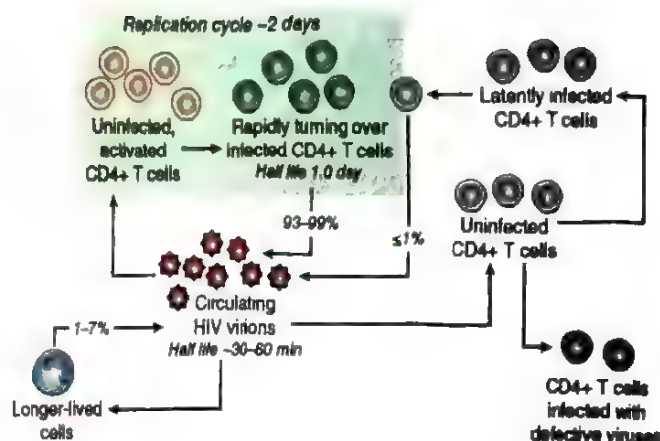
مخزن HIV: مانعی در برابر ریشه‌کن‌سازی ویروس عملاً در کلیه افراد آلوده به HIV، حتی آنهایی که ART دریافت می‌کنند، تجمعی از سلول‌های $CD4^+ T$ در حال استراحت با آلودگی نهفته وجود دارد که این تجمعات احتمالاً به عنوان حداقل یکی از اجزای مخزن پایدار ویروسی عمل

می‌کنند. چنین سلول‌هایی دارای HIV DNA به طور الحاق شده با ژنوم میزبان هستند و می‌تواند تا زمانی که یک پیام فعال‌سازی، موجب بیان رونوشت‌های HIV گردد در این حالت باقی بماند. تنها کسر اندکی از سلول‌های آلوده نهفته در مخزن ویروسی حاوی ویروس با قابلیت تکثیر هستند، و اکثر قریب به اتفاق سلول‌ها حاوی پروویروس‌های معیوب می‌باشند که قادر به طی چرخه کامل همانندسازی نمی‌باشند. با این حال، پس از فعال شدن مخزن درجات متغیری از تکثیر ویروس پایدار همیشه رخ می‌دهد. این نوع از نهفتگی باید از نهفتگی پیش‌الحاقی (preintegration) افتراق داده شود. در این نوع نهفتگی، که HIV وارد سلول‌های $CD4^+ T$ در حال استراحت شده، در غیاب سیگنال‌های فعال‌سازی تنها درجات محدودی از نسخه‌برداری معکوس ژنوم HIV رخ می‌دهد اما DNA پروویروسی حاصله نمی‌تواند با ژنوم میزبان الحاق شود. این دوره نهفتگی پیش‌الحاقی (preintegration) ممکن است ساعت‌ها تا روزها طول کشیده و اگر سیگنال فعال‌سازی به سلول فرستاده نشود، DNA پروویروس توانایی شروع یک عفونت زاینده را از دست خواهد داد. اگر این سلول‌ها قبل از نابودی کمپلکس پیش‌الحاقی فعال شوند، نسخه‌برداری معکوس تا آخر ادامه پیدا می‌کند و چرخه تکثیر ویروسی ادامه می‌یابد (شکل ۲۰-۲۰۲ و قسمت‌های قبلی را ملاحظه کنید). تجمعات سلول‌هایی که در وضعیت نهفتگی پس‌الحاقی هستند، در مراحل ابتدایی عفونت HIV اولیه تثبیت می‌شوند. علی‌رغم سرکوب ویرمی پلاسماپی به کمتر از ۵۰ نسخه از RNA HIV در هر میلی‌لیتر، توسط ترکیبات قوی ART استفاده شده به مدت چندین سال، این تجمع سلول‌های نهفته پایدار باقی مانده و می‌تواند با فعال‌سازی سلولی به ویروس قابل تکثیر نیز تبدیل شوند. مطالعات نمونه‌سازی که بر مبنای آمار و مدارک به دست آمده از منحنی‌های تخریب و فروپاشی به دست آمده‌اند نشان داده‌اند که در صورت سرکوب ویروس طولانی‌مدت، ریشه‌کن کردن کامل منابع سلول‌های آلوده نهفته، به چندین سال زمان نیاز خواهد داشت. رخ دادن خودبه‌خودی این اتفاق در هیچ بیماری ثبت نشده است، احتمالاً به دلیل اینکه مخزن ویروسی نهفته عمر طولانی دارد و بازسازی ویروس به‌طور مداوم در این ذخایر نهفته به علت همانندسازی کم ولی پایدار ویروس که ممکن است پایین‌تر از سطوح قابل شناسایی با ارزیابی‌ها امروزی باشد، رخ می‌دهد و همچنین توسط گسترش تکثیر مجموعه سلول‌های آلوده نهفته (شکل ۲۰-۲۰۲) حتی در بیمارانی که

مقاوم جهش یافته در طول درمان معلوم شده است که ۹۳ تا ۹۹٪ ویروس‌های در گردش از آن دسته از سلول‌های CD4+ T منشأ می‌گیرند که به تازگی آلوده شده و بازگردش سریعی دارند، و اینکه منشأ تقریباً ۱ تا ۷٪ از ویروس‌های در گردش، سلول‌هایی‌اند که طول عمر بیشتری دارند (احتمالاً منوسیت - ماکروفاژها). مقادیر جزیی ویروس در گردش نیز از مخزن سلول‌های آلوده نهفته منشأ می‌گیرند (شکل ۲۱-۲۰). همچنین مشخص شده است که نیمه عمر ویرونی‌های در گردش تقریباً ۶۰-۳۰ دقیقه و نیمه عمر سلول‌های آلوده سازنده یک روز است. با توجه به وجود نسبت تقریباً ثابت بین سطح ویرمی پلاسما و سلول‌های آلوده، به نظر می‌رسد مقادیر بسیار زیادی از ویروس (تقریباً ۱۰^{۱۱} تا ۱۰^{۱۱} ویریون) روزانه تولید و از گردش خون پاک‌سازی می‌شوند. علاوه بر این، اطلاعات چنین مطرح می‌کنند که حداقل طول چرخه تکثیر HIV-1 در محیط زنده تقریباً ۲ روز است. مطالعات دیگری نشان داده‌اند که کاهش ویرمی پلاسما به دلیل درمان ART، ارتباط نزدیکی با کاهش همانندسازی ویروس در غدد لنفاوی دارد، و این دلیل دیگری است که ثابت می‌کند بافت لنفاوی محل اصلی همانندسازی HIV و منبع عمده ویرمی پلاسما است.

سطح ویرمی در حالت پایه - که اصطلاحاً نقطه تنظیم (set point) و ویروسی خوانده می‌شود - پس از حدود یکسال از اکتساب عفونت HIV، اهمیت زیادی از نظر پیش‌آگهی و تعیین پیشرفت بیماری HIV در بیمار درمان نشده دارد. معلوم شده است آن دسته از افراد آلوده به HIV درمان نشده که پس از ۶ ماه تا یکسال نقطه تنظیم پایینی دارند در مقایسه با افرادی که پس از این مدت نقطه تنظیم بسیار بالایی دارند خیلی آهسته‌تر به طرف AIDS پیشرفت می‌کنند (شکل ۲۲-۲۰).

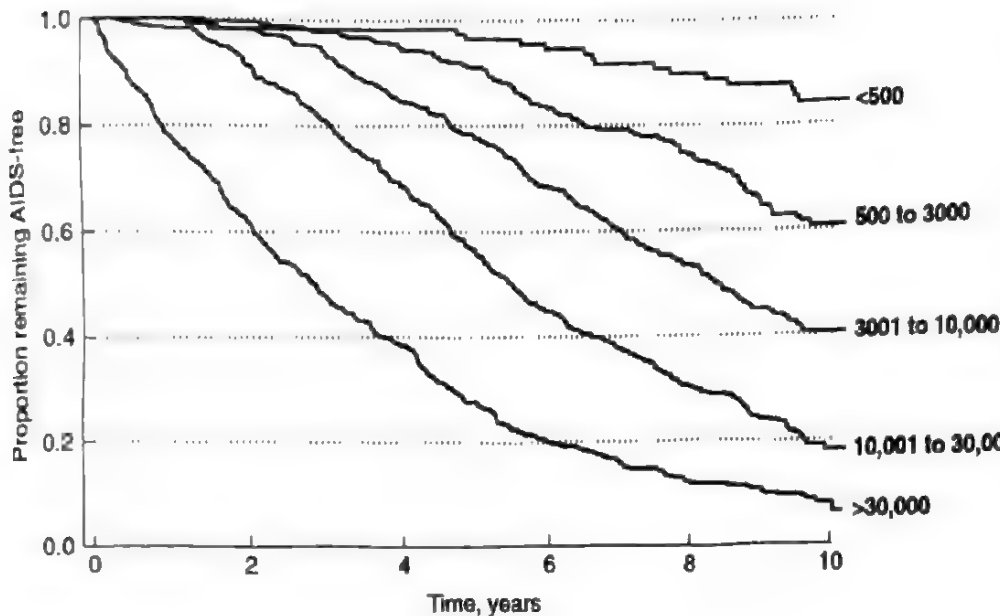
نهفتگی بالینی و نهفتگی میکروبیولوژیک به استثنای مواردی که تا مدت طولانی پیشرفت نمی‌کنند و کنترل‌کننده‌های زنده‌ی تکثیر HIV، سطح سلول‌های CD4+ T در خون افراد آلوده به HIV دچار ویرمی به طور پیشرونده در غیاب ART کاهش می‌یابد. کاهش سلول‌های CD4+ T ممکن است تدریجی یا ناگهانی باشد که حالت ناگهانی آن معمولاً نشانه اوج قابل ملاحظه سطح ویرمی پلاسما است. در حین این کاهش پیشرونده، اکثر بیماران نسبتاً بدون علامتند (به ادامه مطلب توجه کنید) و اغلب وضعیت آنها با عنوان نهفتگی



شکل ۲۱-۲۰ پوشش عفونت HIV در داخل بدن. برای تشریح جزئیات به متن مراجعه کنید.

تقریباً به طور موفقیت‌آمیز درمان شده‌اند نیز دیده می‌شود. سلول‌هایی که مخزن HIV می‌باشند، بصورت نهفته یا غیره، در بافت لنفاوی، خون محیطی و CNS (احتمالاً در رده‌ی منوسیت / ماکروفاژ) و نیز در محل‌های نامشخص دیگر وجود دارند. در طی سال‌های اخیر تلاش شده است HIV توسط عوامل تحریک‌کننده‌ی سلول‌های CD4+ T در حال استراحت و/یا آغاز دوباره بیان ویروسی بدون فعالسازی سیستمیک طی درمان ART از مخازن نهفته‌ی ویروسی حذف شود؛ با این حال این تلاش‌ها که به عنوان «شوک و کشتن» نامیده می‌شوند، ناموفق بوده‌اند. بنابراین، این مخازن پایدار سلول‌های عفونی، موانع اصلی دسترسی به هدف حذف ویروس از افراد آلوده و در نتیجه یک درمان، علیرغم نتایج بالینی خوشایند ART، هستند. در نتیجه، تلاش‌های شدیدی در جهت بررسی امکان دستیابی به بهبودی HIV بدون ART از طریق انتقال غیرفعال آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده طولانی اثر و عوامل درمانی که می‌توانند پاسخ‌های ایمنی میزبان علیه ویروس را افزایش دهند، انجام می‌شود.

پوشش‌شناسی ویروسی در کارآزمایی بالینی و با استفاده از مدل‌های ریاضی در زمینه استفاده از مهارکننده‌های ترانس کریپتاز معکوس و پروتئاز در افراد آلوده به HIV، پوشش‌شناسی تولید و بازگردش ویروسی بررسی شده‌اند. درمان با این داروها باعث کاهش ناگهانی سطح ویرمی پلاسمایی به طور معمول به مقدار بیش از ۹۰٪ در طول ۲ هفته می‌شود. برپایه نمونه‌سازی کینتیک کاهش ویروسی و ظهور نمونه‌های



میان سطح ویروس و میزان پیشرفت بیماری. منحنی‌های کاپلان - مایر (Kaplan-Meier) نسبت ۱۶۰۴ بیمار باقی‌مانده بدون AIDS طی ۱۰ سال را نشان می‌دهد که براساس گروه‌های پایه HIV-1-RNA دسته‌بندی شده‌اند (برحسب نسخه در هر میلی‌لیتر).

به صورت مداوم و بی‌امان پیشرفت می‌کند. کاهش تعداد سلول‌های CD4+ T به حد $10/\mu\text{L}$ یا حتی صفر در بیمار درمان نشده ناشایع نیست. در کشورهایی که درمان ART و پیشگیری و درمان عفونت‌های فرصت‌طلب به آسانی قابل دستیابی است، میزان بقا حتی با وجود بیماری پیشرفته بطور چشمگیری افزایش یافته است. در مقابل، بیماران درمان نشده که تا این مرحله از نقص ایمنی (که شدیدترین شکل آن است) پیشرفت می‌کنند، در نهایت معمولاً به دلیل عفونت‌های فرصت‌طلب یا نئوپلاسم‌ها از پا درمی‌آیند (به ادامه مطلب توجه کنید).

■ بقای درازمدت و عدم پیشرفت درازمدت و کنترل کننده‌های زبده

توجه به تفاوت میان دو عبارت افراد دارای بقای درازمدت^۱ و افراد دارای عدم پیشرفت درازمدت^۲ مهم است. طبق تعریف، افراد دارای عدم پیشرفت درازمدت، بقای درازمدت نیز دارند؛ ولی عکس این مطلب همیشه صادق نیست. پیش‌بینی‌های یک مطالعه که قبل از دسترسی به درمان مؤثر ضد رتروویروسی انجام شده بود نشان می‌دهد که تقریباً ۱۳٪ از مردان همجنس‌خواه - دوجنس‌خواه که در سنین پایین به این عفونت دچار شده‌اند ممکن است تا بیش از ۲۰ سال به شکل بالینی AIDS دچار نشوند. درجاتی از نقص ایمنی در بسیاری از آنها ممکن است به تدریج پیشرفت کند؛ با این حال مطمئناً برای مدت قابل ملاحظه‌ای بقا خواهند داشت. با پیدایش درمان ضد

بالینی^۱ توصیف می‌شود. با این حال عبارت مذکور همراه‌کننده است و معنای نهفته بودن بیماری را نمی‌رساند؛ چون در این مرحله عموماً بیماری بدون وقفه در حال پیشرفت است، اگرچه پیشرفت در بسیاری موارد کند و اغلب بدون علائم است و شاهد آن ویرمی پلاسمایی به راحتی قابل تشخیص می‌باشد. علاوه بر این نباید نهفتگی بالینی را با نهفتگی میکروبیولوژیک اشتباه کرد، چرا که درجات متفاوتی از همانندسازی ویروس در طول دوره نهفتگی بالینی به طور غیرقابل اجتناب وجود دارد. حتی در موارد نادری مثل کنترل کننده‌های زبده، که تعداد نسخه‌های RNA ویروس HIV بدون درمان کمتر از ۵۰ عدد در هر میلی‌لیتر است، تقریباً همیشه درجاتی از همانندسازی مداوم ویروسی با سطح پایین وجود دارد.

■ بیماری پیشرفته HIV

در بیماران درمان نشده یا بیمارانی که همانندسازی ویروس در آنها با درمان به اندازه کافی کنترل نشده است پس از مدت متغیری که معمولاً برحسب سال اندازه‌گیری می‌شود، تعداد سلول‌های CD4+ T به پایین‌تر از یک حد بحرانی (کمتر از $200/\mu\text{L}$) کاهش می‌یابد و بیمار شدیداً مستعد ابتلا به بیماری‌های فرصت‌طلب می‌گردد (شکل ۱۷-۲۰۲). به همین دلیل، تعریف موردی که CDC از مرحله ۳ AIDS ارائه می‌دهد عبارت است از تمام افراد بزرگ‌تر از پنج سال آلوده به HIV که تعداد سلول‌های CD4+ T آنها کمتر از این حد است (جدول ۲-۲۰۲). بیماران ممکن است علائم و نشانه‌های عمومی^۳ را تجربه کنند یا ناگهان و بدون هیچ‌گونه علامت قبلی به یک بیماری فرصت‌طلب دچار شوند. کاهش سلول‌های CD4+ T در این مرحله

1- clinical latency
3- long-term survivors

2-constitutional
4- long-term nonprogressors

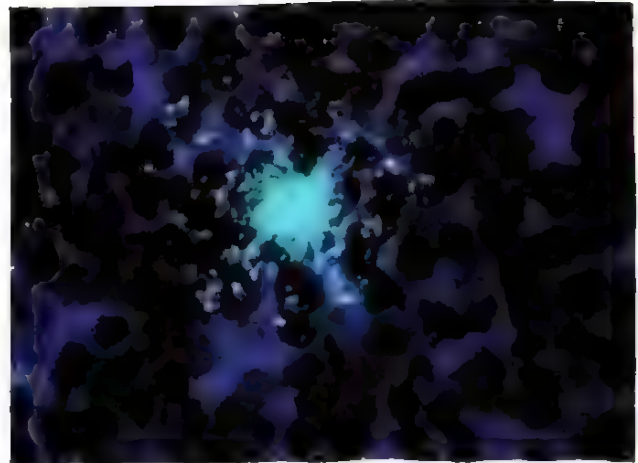
■ اعضای لنفاوی و پاتوژن HIV

صرف‌نظر از راه ورود HIV، بافت‌های لنفاوی محل آناتومیک اصلی برای استقرار و پیشرفت عفونت HIV محسوب می‌شوند. علی‌رغم استفاده از مقادیر ویرمی پلاسمایی برای تعیین سطح فعالیت بیماری، همانندسازی ویروس عمدتاً در بافت‌های لنفاوی و نه در خون رخ می‌دهد؛ در واقع، سطح ویرمی پلاسما مستقیماً نمایانگر میزان تولید ویروس در بافت‌های لنفوئید است.

بعضی از بیماران در اوایل سیر عفونت به لنفادنوپاتی فراگیر پیش‌رونده دچار می‌شوند؛ برخی نیز به درجات متفاوتی از لنفادنوپاتی گذرا مبتلا می‌شوند. لنفادنوپاتی نمایانگر فعال شدن سلولی و پاسخ ایمنی به ویروس در بافت لنفوئید است که عموماً با هیپرپلازی مرکز زایا یا فولیکولی مشخص می‌شود. درگیری بافت‌های لنفوئید وجه مشترک تقریباً تمام بیماران مبتلا به عفونت HIV، حتی آنهایی است که لنفادنوپاتی‌شان را نمی‌توان به سادگی تشخیص داد.

معاینات همزمان بافت لنفاوی و خون محیطی در مراحل مختلف عفونت HIV در انسان و SIV در میمون‌ها، اطلاعات قابل ملاحظه‌ای را درباره پاتوژن بیماری HIV دربر داشته است. در اکثر مطالعات انسانی اصلی، گره‌های لنفاوی محیطی، اغلب بعنوان منبع آنالیز تغییرات بافت لنفاوی مرتبط با عفونت HIV و SIV مورد استفاده قرار گرفته‌اند در حالی که مطالعات اخیرگسترش یافته‌اند تا GALT را هم شامل شوند که اولین بافتی است که ویروس در آنجا همانندسازی می‌کند و کاهش سلول‌های $CD4+ T$ صورت می‌گیرد. مجموعه‌ای از تکنیک‌ها از جمله رویکردهای مولکولی حساس برای اندازه‌گیری سطح DNA یا RNA ویروس HIV و رویکردهای تصویربرداری جهت مشاهده ویروس و سلول‌ها در محل یا سوسپانسیون، جهت توصیف وقایع مرتبط با بیماری HIV به کار گرفته شدند. در طی عفونت حاد HIV ناشی از انتقال مخاطی، همانندسازی ویروسی به طور پیش‌رونده از سلول‌های لنفاوی پراکنده در لامیناپروپریای روده تا گره‌های لنفاوی در حال تخلیه تشدید می‌شود که منجر به سطوح بالایی از ویرمی در پلاسما می‌شود. GALT نقش مهمی در تشدید همانندسازی ویروس دارد و ویروس پس از همانندسازی در GALT در بافت لنفاوی محیطی منتشر می‌شود. میزان بالایی از فعال‌سازی سلولی در بافت‌های لنفوئید رخ می‌دهد (که بعداً به آن اشاره می‌شود) و به صورت هیپرپلازی مراکز زایا یا فولیکولی نمایان می‌شود. در این هنگام مقادیر فراوانی از ویریون‌های خارج سلولی (هم عفونی و هم معیوب)

رتروویروسی مؤثر، بقای افراد مبتلا به HIV به طور قابل توجهی افزایش یافت. در ابتدای پاندمی ایدز و قبل از دسترسی به درمان ضد‌رتروویروسی، اگر بیماری به یک عفونت فرصت‌طلب تهدیدکننده حیات مبتلا می‌شد، متوسط بقای وی از زمان ظهور بیماری، ۲۶ هفته بود. هم اکنون فرد ۲۰ ساله مبتلا به HIV که درمان ART مناسبی دریافت می‌کند، می‌تواند مطابق با طرح‌های مدلی ریاضی، انتظار حداقل ۵۰ سال عمر را داشته باشد. با وجود ART، بقای درازمدت در حال تبدیل شدن به یک اتفاق عادی است. تعاریف ارائه شده از افراد دارای عدم پیشرفت درازمدت، طی سالها تغییرات چشمگیری به خود دیده است و لذا این افراد گروه ناهمگونی را شامل می‌شوند. در ابتدا در دهه‌ی ۱۹۹۰ توصیفی برای افراد دارای عدم پیشرفت درازمدت ارائه شد. در ابتدا افرادی را دارای عدم پیشرفت درازمدت می‌دانستند که از مدتها قبل (۱۰ سال یا بیشتر) دچار عفونت HIV شده باشند، تعداد سلول‌های $CD4+ T$ آنها در محدوده طبیعی باشد، ویرمی پلاسمایی آنها نسبتاً پایین باقی مانده باشد (غیرقابل تشخیص یا چندین هزار کپی از HIV RNA به ازای هر میلی‌لیتر پلاسما)، و بدون دریافت ART در طول سال‌ها از نظر بالینی حالت پایداری داشته باشند. حدود ۱۵-۵ درصد از افراد مبتلا به HIV در این گروه وسیع غیرپیش‌رونده قرار گرفتند. با این حال این گروه نسبتاً ناهمگون بوده و در طول زمان در گروه عمده‌ای از آنها بیماری پیشرفت کرده و نهایتاً به درمان ضد رتروویروسی نیاز داشتند. یک زیرگروه کوچکتر شامل کنترل‌کننده‌های "منتخب" بودند که کمتر از یک درصد افراد مبتلا به HIV را تشکیل می‌دادند. طبق تعریف، این افراد منتخب، سطوح سرمی بسیار پایین ویرمی که اغلب توسط سنجش‌های استاندارد قابل تشخیص نمی‌باشد و مقادیر طبیعی سلول $CD4+ T$ داشتند. این موضوع که پاسخ‌های ایمنی اختصاصی نسبت به HIV در این گروه خصوصاً CTL‌های $CD8+$ اختصاصی HIV که می‌توانند سلول‌های $CD4+ T$ آلوده را پاکسازی کنند، آشکارا از گروه پیش‌رونده مبتلا به HIV قوی‌تر و واضحاً برتر است، اهمیت دارد. در گروه شواهد "منتخب" برخی از هاپلوتیپ‌های HLA کلاس I، خصوصاً HLA-B57-01 و HLA-B27-05، بسیار حضور داشتند. نشان داده شده است که در خارج از این زیرگروه کنترل‌کننده‌های منتخب، شماری از عوامل ژنتیکی دیگر با درجاتی کمتر یا بیشتر، در کنترل همانندسازی ویروس مؤثر بوده و بنابراین میزان پیشرفت بیماری HIV را تعیین می‌کنند (نقش عوامل ژنتیکی در پاتوژن HIV-1 و ایدز را در پایین ببینید).



شکل ۲۰۲-۲۳ HIV در گره لنفاوی یک فرد آلوده به HIV. یک سلول آلوده به HIV که در آن RNA ویروس بوسیله هیبریدسازی درجا و با استفاده از پروب مولکولی نشاندار، نشان داده شده است.

در استطاله‌های سلول‌های دندریتی فولیکولی (FDCs) که شبکه سلول استرومایی در مناطق شفاف مراکز زایای گره لنفی را تشکیل می‌دهند، به دام می‌افتند. ذرات ویروسی که به اجزای مکمل (کمپلمان) در سطح خود متصل شده‌اند از طریق تعامل با گیرنده‌های کمپلمان و احتمالاً از طریق گیرنده‌های Fc که به انتی‌بادی‌های متصل به ذرات ویروسی وصل شده‌اند، به سطح سلول‌های FDC می‌چسبند. تکنیک‌های هیبریدسازی درجا، از جمله مواردی که اجازه تشخیص RNA ویروسی را در زمینه ساختار بافتی می‌دهند، نشان داده‌اند که HIV عمدتاً در سلول‌های $CD4+ T$ منطقه پاراکورتیکال و به میزان کمتر در سلول‌های $CD4+ T$ تخصصی (ادامه مطلب را ببینید) در مناطق شفاف مراکز زایا بیان می‌شود (شکل ۲۰۲-۲۳). باقی ماندن ویروس به دام افتاده بر سطح FDC احتمالاً هم مخزن ویروسی با عمر طولانی و هم ویروسی که توسط بیان مداوم در سلول‌های $CD4+ T$ مجاور جایگزین می‌شود، را منعکس می‌کند. ویروس به دام افتاده، بصورت ویرون کامل یا پوشش دفع شده، بعنوان فعال‌کننده‌ی دائمی سلول‌های $CD4+ T$ عمل کرده و بنابراین باعث همانندسازی بیشتر ویروس می‌شود.

در مراحل اولیه بیماری HIV، ساختار بافت لنفاوی عموماً حفظ می‌شود و حتی ممکن است دچار هیپرپلازی شود؛ این هیپرپلازی به علت افزایش حضور سلول‌های B و سلول‌های T $CD4+$ تخصص یافته به نام سلول‌های $CD4+ T$ کمک‌کننده

فولیکولی (TF_H) در مراکز زایای برجسته است. می‌توان ویرون‌های خارج سلولی را با میکروسکوپ الکترونی متصل به زوائد FDC‌ها دید. به دام انداختن آنتی‌ژن یکی از وظایف طبیعی و فیزیولوژیک سلول‌های FDC است که آنتی‌ژن را به سلول‌های B ارائه می‌کنند و فاکتورهای مثل CXCL13 ترشح می‌کنند که سلول‌های B و TF_H را در مناطق شفاف مراکز زایا حفظ می‌کند. این عملکردهای FDC همراه با عوامل محرک که توسط سلول‌های TF_H تولید می‌شوند به ایجاد سلول B خاطره‌ای کمک می‌کند. با این حال در مورد HIV، فعال‌سازی دائمی سلولی سبب ترشح سیتوکین‌های پیش التهابی نظیر اینترلوکین ($IL-1$)، $IFN-\gamma$ ، فاکتور نکروز تومور ($TNF-\alpha$)، و $IL-6$ می‌شوند، که می‌تواند همانندسازی ویروس را القا کنند (به ادامه مطلب توجه کنید) و موجب کاهش میزان مؤثر بودن پاسخ ایمنی در برابر ویروس شوند. به علاوه، سلول‌های TF_H $CD4+$ فراخوان شده به مراکز زایا برای کمک به سلول‌های B در ایجاد یک پاسخ ایمنی اختصاصی به HIV، به شدت مستعد ابتلا به عفونت هستند و ممکن است یک جزء مهم از مخزن HIV باشند. بنابراین در عفونت HIV، یکی از وظایف طبیعی و فیزیولوژیک سیستم ایمنی یعنی تولید پاسخ ایمنی اختصاصی HIV که در پاکسازی ویروس نقش دارد، می‌تواند پی‌آمدهای ناگواری به همراه داشته باشد.

با پیشرفت بیماری HIV، ساختار بافت لنفاوی شروع به در هم ریختن می‌کند. بررسی‌های میکروسکوپی هم‌کانون تخریب شبکه‌های سلول فیبروبلاستی رتیکولر (FRC) در ناحیه سلول T و شبکه‌های FDC در فولیکول‌های سلول B / مراکز زایا را نشان می‌دهد. مکانیسم تخریب به طور کامل شناخته نشده است، اما احتمال می‌رود که مرتبط با رسوب کلاژن، که منجر به فیبروز می‌شود، و شیفت در بیان سیتوکین‌های خاص، برای مثال کاهش در $IL-7$ و لنفوتوکسین - α که جهت حفظ بافت‌های لنفوئید و ترکیبات لنفوسیتی آنها حیاتی است، و سطوح افزایش یافته عامل رشد تبدیل‌کننده ($TGF-\beta$) باشند. هنگامی که بیماری به مرحله پیشرفته‌ای می‌رسد، ساختار بافت‌های لنفاوی به طور کامل در هم می‌ریزد که با ناپدید شدن شبکه سلول‌های FDC و FRC همراه است. در این مرحله، غدد لنفاوی فرسوده و «مستهلک» شده‌اند. این تخریب بافت لنفاوی، نقص ایمنی ناشی از بیماری HIV را بغرنج‌تر می‌کند و

باعث فعال شدن مداوم سیستم ایمنی در سطح پایین می‌شود. علاوه بر این، فعال‌سازی ایمنی ممکن است ناشی از نسخه‌برداری RNA از DNA یکپارچه پروویروس‌های معیوب باشد. از یک نقطه‌نظر ویرولوژیک، با این که سلول‌های CD4+ T غیرفعال می‌توانند به عفونت HIV مبتلا شوند (هر چند ناکارآمد)، نسخه‌برداری معکوس، الحاق و گسترش ویروس در سلول‌های فعال شده به مراتب کارآمدتر انجام می‌شود. به علاوه، فعال‌سازی سلولی بروز ویروس در سلول‌های با عفونت نهفته HIV را القا می‌کند. به طور کلی فعال‌سازی ایمنی و التهاب، نیروی محرکه‌ی همانندسازی HIV را فراهم می‌کنند. علاوه بر عوامل درون‌زادی نظیر سیتوکین‌ها، تعدادی از عوامل برونزاد (مثل میکروبهای دیگری که سبب افزایش فعال‌سازی سلولی می‌شوند) می‌توانند همانندسازی HIV را تقویت کنند و لذا ممکن است نقشی در پاتوژنز HIV داشته باشند.

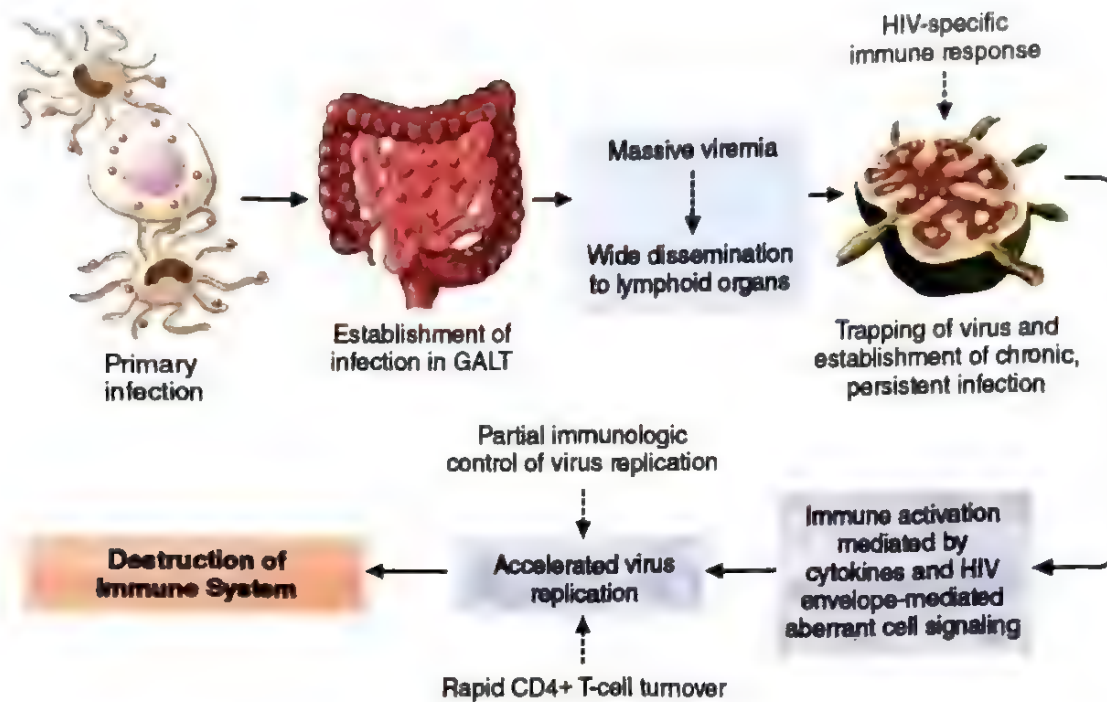
عفونت همزمان با طیفی از ویروس‌ها مثل HSV نوع 1 و 2، سیتومگالوویروس (CMV)، ویروس هرپس انسانی (HHV) 6، ویروس ایشتن - بار (EBV)، HBV، HCV، آدنوویروس، و HTLV-I می‌توانند بروز HIV را افزایش دهند. به علاوه، مشاهده شده است که آلودگی با نماتودها سبب افزایش حالت فعال‌سازی ایمنی می‌شود که همانندسازی HIV را تسهیل می‌کند؛ در بعضی مطالعات از بین بردن این کرم‌ها در میزبان آلوده موجب کاهش ویرمی پلاسمایی می‌گردد. ثابت شده است که مالاریا و سل، ۲ بیماری که تاثیر فوق‌العاده‌ای در سلامت جهانی گذاشته‌اند، باعث افزایش بار ویروسی HIV در افرادی می‌شوند که به این بیماری‌ها نیز بطور همزمان مبتلا می‌شوند. بطور جهانی، مایکوباکتریوم توبرکولوزی شایع‌ترین عفونت فرصت‌طلبی است که افراد آلوده به HIV را مبتلا می‌کند (فصل ۱۷۸). علاوه بر این حقیقت که افراد آلوده به HIV به احتمال بیشتری پس از تماس با توبرکولوز (TB) فعال به آن دچار می‌شوند و TB نهفته در آنها مجدداً فعال می‌گردد، معلوم شده است که TB فعال می‌تواند سیر عفونت HIV را تسریع نماید. همچنین مشاهده شده است که سطوح ویرمی پلاسما در افراد آلوده به HIV و مبتلا به TB فعال بدون دریافت ART، در مقایسه با سطوح قبل از ابتلا به TB و سطوح ویرمی پس از درمان موفق TB فعال، به نحو چشمگیری افزایش نشان می‌دهند. در تقابل بین HIV و مالاریا نیز همین وضعیت وجود دارد (فصل ۲۲۴). عفونت حاد افراد آلوده به HIV با پلاسمودיום فالسی‌پاروم باعث افزایش بار ویروسی HIV می‌شود و این حالت با درمان موثر علیه مالاریا برگشت‌پذیر است.

در ناتوانی کنترل همانندسازی HIV و نیز در ناتوانی ایجاد پاسخ‌های ایمنی کافی در برابر پاتوژن‌های فرصت‌طلب و واکسیناسیون، نقش دارد. رویدادهایی که از عفونت اولیه تا تخریب نهایی سیستم ایمنی رخ می‌دهند در شکل ۲۴-۲۰ آمده‌اند. اخیراً برخی از مطالعات پریماتی غیرانسانی و انسانی، GALT را به دنبال عفونت HIV یا SIV بررسی کرده‌اند، پایه فعالیت سلولی همراه با فعال‌سازی با واسطه ویروس متجربه عفونت سریع و حذف حدود ۹۰-۵۰٪ سلول‌های CD4+ T در روده می‌شود.

■ نقش فعال‌سازی ایمنی و التهاب در پاتوژنز HIV

فعال‌سازی سیستم ایمنی و درجات متفاوتی از التهاب از اجزای ضروری یک پاسخ ایمنی مناسب به یک آنتی‌ژن خارجی است. با این وجود فعال‌سازی نابه‌جای سیستم ایمنی و التهاب در افراد خاص مبتلا به HIV، نقشی کلیدی در پاتوژنز بیماری HIV و دیگر حالات مزمن ناشی از آن را دارد. این التهاب و فعال‌سازی ایمنی در افراد مبتلا به HIV به (۱) همانندسازی HIV، (۲) القای اختلال عملکرد ایمنی و (۳) افزایش بروز حالات مزمن مثل بیماری قلبی عروقی نارس نسبت داده شده‌اند (جدول ۴-۲۰).

القای همانندسازی HIV توسط فعال‌سازی ایمنی نابه‌جا سیستم ایمنی در حالت طبیعی در یک حالت هومئوستاز قرار دارد و مترصد برانگیخته شدن به وسیله محرک‌های آنتی‌ژنی بیگانه است. پس از اینکه پاسخ ایمنی ایجاد می‌شود و آنتی‌ژن را پاکسازی می‌کند، سیستم ایمنی به حالت خاموشی و آرامش نسبی باز می‌گردد (فصل ۳۴۹). اما در مورد عفونت HIV معمولاً این چنین نیست و در بیمار درمان نشده، به جز در موارد محدودی، همانندسازی ویروسی باقی می‌ماند و فعال‌سازی ایمنی به طور پایدار وجود دارد. HIV به طور مؤثرتری در سلول‌های CD4+ T فعال همانندسازی می‌کند؛ در عفونت HIV فعال‌سازی مزمن خصوصاً در بیمار درمان نشده، سوبستراهای لازم سلول برای همانندسازی مزمن ویروس در طول بیماری ناشی از HIV را فراهم می‌کند. حتی در بیماران خاصی که ART دریافت می‌کنند و سطوح ویرمی پلاسما به کمتر از ۵۰ نسخه در هر میلی‌لیتر سرکوب شده است، مقادیر اندک ولی قابل تشخیصی از همانندسازی ویروس وجود دارد که



شکل ۲۴-۲۰۲ وقایع ناشی از عفونت اولیه HIV تا برقراری عفونت مزمن پایدار و در نهایت تا تخریب دستگاه ایمنی. برای جزئیات به متن مراجعه کنید؛ CTLs، لنفوسیت‌های T سیتولیتیک، GALT، بافت لنفاوی مرتبط با روده.

مرتبط که تصور می‌شود به پاتوژن HIV کمک نمایند عبارتند از: تخلیه سلول‌های T تولیدکننده IL-17 در GALT، که عامل دفاعی در برابر باکتری‌های خارج سلولی و قارچ هستند، همچنین تغییرات در میکروبیوتای روده و مسیرهای متابولیک درگیر.

اختلال ایمنی القا شده توسط فعال‌سازی ایمنی و التهاب مزمن حالت فعال شده ایمنی در عفونت HIV با این موارد منعکس می‌گردد: بیش‌فعالی سلول‌های B که منجر به هیپرگاماگلوبولینمی می‌شود؛ افزایش باز گردش لنفوسیت‌ها؛ فعال شدن منوسیت‌ها؛ بروز نشانگرهای فعال‌سازی و گیرنده‌های نقطه بازرسی ایمنی روی سلول‌های T CD4+ و CD8+؛ افزایش آپوپتوز و پیروپتوز سلولی مرتبط با فعال‌سازی؛ هیپرپلازی غدد لنفاوی، مخصوصاً در مرحله مزمن قبل از پیشرفت بیماری؛ افزایش ترشح سیتوکین‌های پیش‌التهابی خصوصاً IL-6 و اینترفرون‌های نوع I؛ افزایش پروتئین واکنشی - C با حساسیت بالا، لیگاند ۱۰ کموکین CXC (CXCL10)، D - دایمر، نتروپترین، β_2 میکروگلوبولین، CD14 محلول (s)، TNFR، CD27، sCD163، و sCD40L؛ و پدیده‌های خودایمنی (به «پدیده خودایمنی» در ادامه توجه کنید). حتی در غیاب عفونت مستقیم یک سلول هدف، پروتئین‌های پوشش HIV می‌توانند با گیرنده‌های سلولی (مولکول‌های CD4 و

جدول ۴-۲۰۲. حالاتی که با فعال‌سازی ایمنی و التهاب پایدار در بیماران مبتلا به HIV همراه هستند

- سندرم مس‌شدن تسریع یافته
- شکنندگی استخوانی
- سرطان‌ها
- بیماری قلبی - عروقی
- دیابت
- بیماری کلیوی
- بیماری کبدی
- اختلال عصبی - شناختی

ترانس لوکاسیون میکروبی و فعال‌سازی دائم ایمنی یکی از مکانیسم‌های ارائه شده جهت فعال‌سازی مزمن دستگاه ایمنی، اختلال سد موکوسی در روده به دلیل همانندسازی HIV در بافت لنفوئید زیرمخاطی و تخریب آن است. در نتیجه این تخریب برخی محصولات خصوصاً لیپوپلی ساکاریدهای (LPS) باکتری‌هایی که از لومن روده به موکوس آسیب دیده و جریان خون وارد می‌شوند، افزایش یافته که این امر سبب فعال‌سازی دائمی سیستم ایمنی و التهاب خواهد شد. این اثر حتی می‌تواند بعد از این که با درمان ART بار ویروسی HIV کمتر از ۵۰ نسخه در میلی‌لیتر سرم شد هم ادامه پیدا کند. سایر فاکتورهای

ضعیف و رو به زوال در فرآیند اندامزایی و همچنین در تکثیر سلولی در حین یک پاسخ ایمنی طبیعی محسوب می‌شود (فصل ۳۴۹). آپوپتوز می‌تواند از طریق مسیرهای داخلی یا خارجی رخ دهد که مسیر خارجی تا حدود زیادی به فعالیت سلولی بستگی دارد و فعال‌سازی غیرطبیعی سلولی که در بیماری HIV وجود دارد با افزایش حالت آپوپتوز همراه است. HIV می‌تواند مرگ سلولی القا شده توسط فعال‌سازی را از طریق تنظیم افزایشی گیرنده‌های مرگ مثل Fas/CD95، TNFR1 یا گیرنده‌های ۱ و ۲ لیگاند القاء‌کننده آپوپتوز مرتبط با TNF (TRAIL) مورد هدف قرار دهد. لیگاندهای مرتبط با آنها FasL، TNF و TRAIL نیز در بیماری HIV تنظیم افزایشی دارند. تغییرات و استرس القا شده توسط HIV در هومئوستاز نیز می‌تواند آپوپتوز داخلی را به دلیل تنظیم کاهشی پروتئین‌های آنتی‌آپوپتوتیک مثل Bcl-2 مورد هدف قرار دهد. سایر مکانیسم‌های مرگ سلولی القاء شده توسط HIV توصیف شده‌اند و عبارتند از اوتوفازی، نکروز، نکروپتوز و پیروپتوز. پدیده‌ی پیروپتوز، که نوعی مرگ سلولی التهابی شامل افزایش تنظیمی آنزیم پیش‌التهابی کاسپاز ۱ و ترشح سیتوکین‌های پیش‌التهابی IL-1 β و IL-18 است، با اثر تماشاچی همانندسازی HIV بر تخلیه سلول‌های T CD4+ ارتباط داده شده است (مبحث «پاتوفیزیولوژی و پاتوژنز» در بالا را ببینید). پروسه پیروپتوز کمپلکس‌های مولتی‌مر به نام انفلامازوم^۱ را تولید می‌کند که می‌تواند توسط LPS نیز فعال گردد. برخی از محصولات ژن‌های ویروسی با افزایش استعداد بروز آپوپتوز ارتباط داده شده‌اند، از جمله Env، Tat، و Vpr. در مقابل، نشان داده شده است که Nef دارای ویژگی‌های ضد آپوپتوز است. شدت آپوپتوز با وضعیت کلی فعال‌سازی سیستم ایمنی ارتباط دارد و با مرحله بیماری یا با بار ویروسی مرتبط نیست. تعدادی از مطالعات، از جمله آنهایی که بافت‌های لنفاوی را بررسی کرده‌اند، نشان داده‌اند که میزان آپوپتوز در عفونت HIV افزایش می‌یابد و آپوپتوز در سلول‌های «تماشاچی» نظیر سلول‌های T CD8+ و سلول‌های B نیز علاوه بر سلول‌های T CD4+ آلوده نشده رخ می‌دهد. احتمال دارد که آپوپتوز تماشاچی در سلول‌های سالم از نظر ایمنی مرتبط با فعال‌سازی ایمنی، در ناهنجاری‌های عمومی ایمنی بیماری ناشی از HIV نقش داشته باشد.

گیرنده‌های کموکین) تعامل کنند و پیام‌های قوی فعال‌سازی ارسال نمایند که سبب ورود کلسیم، فسفریلاسیون برخی از پروتئین‌های دخیل در انتقال پیام، هم مکان شدن پروتئین‌های سیتوپلاسمی از جمله پروتئین‌های دخیل در حمل و نقل سلولی، اختلال عملکرد ایمنی، و تحت شرایط خاصی، آپوپتوز و پیروپتوز می‌شوند. از یک نقطه نظر ایمونولوژیک، مواجهه‌ی مزمن سیستم ایمنی با یک آنتی‌ژن خاص در یک مدت طولانی، ممکن است نهایتاً منجر به عدم توانایی حفظ پاسخ ایمنی مناسب به آنتی‌ژن موردنظر شود. در بسیاری از عفونت‌های ویروسی مزمن مثل HIV، ویرمی پایدار با «تخلیه‌ی عملکردی» سلول‌های T مختص ویروس همراه است و ظرفیت تکثیر آنها و قابلیت انجام اعمال مؤثر آنها را کاهش می‌دهد. نشان داده شده است که این پدیده‌ی تخلیه‌ی ایمنی حداقل مقادیری به واسطه افزایش گیرنده‌های مهار بر سلول‌های T مختص HIV، مثل PD-1، LAG-3 و Tim-3، که هم توسط سلول‌های T CD4+ و هم توسط سلول‌های T CD8+ بیان می‌شود، CTLA-4، بر روی سلول‌های T CD4+، 2B4 و CD106 بر روی سلول‌های T CD8+ رخ می‌دهد. به علاوه، اگر سلول‌های دارای صلاحیت ایمنی در حالت فعالیت مزمن قرار گیرند ممکن است توانایی سیستم ایمنی در پاسخ به طیف وسیع آنتی‌ژن‌ها غیر HIV مختل گردد.

اثرات مضر فعالیت مزمن سیستم ایمنی در پیشرفت بیماری HIV بخوبی مشخص شده است. همانند بسیاری از وضعیت‌های تماس مزمن با آنتی‌ژن، میزبان باید از طرفی پاسخ کافی به آنتی‌ژن (HIV) اختصاصی بدهد و از طرفی از فعال‌سازی بیش از حد و آسیب‌های احتمالی ایمنی به بافت‌ها جلوگیری کند. بعضی از مطالعات نشان‌دهنده آن است که مکانیسم‌های نرمال تنظیم‌کننده‌ی ایمنی که فعال‌سازی هیپرایمیون را کنترل می‌کنند، بخصوص سلول‌های T تنظیم‌کننده‌ی CD4+، FoxP3+ و CD25+ (T-regs) احتمالاً در بیماری پیشرفته HIV دچار عدم عملکرد یا تخلیه می‌شود. یک احتمال وجود نقش برای ریسپتور مهار LAG-3 می‌باشد (ادامه مطلب را ببینید)، که بر روی سلول‌های T خسته بیش از حد بیان می‌شوند و نشان داده شده که پرولیفراسیون T-regs را مهار می‌کند.

آپوپتوز آپوپتوز (Apoptosis) شکلی از مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی است که یک مکانیسم طبیعی برای حذف سلول‌های

حالاتی که با فعال‌سازی ایمنی پایدار و التهاب در بیماری HIV همراه هستند با افزایش بقای افراد مبتلا به HIV مشخص شده است که عوارض پزشکی شناخته نشده قبلی با بیماری HIV مرتبط بوده و با فعال‌سازی ایمنی و التهاب مزمن همراه هستند (جدول ۴-۲۰۲). این عوارض می‌توانند حتی بعد از این که بیمار سال‌ها همانندسازی ویروسی را به میزان کافی توسط ART کنترل کرده باشد (ویرمی پلاسمایی کمتر از ۵۰ نسخه به ازای هر میلی‌لیتر پلاسما) برای چندین سال حضور داشته باشند. سایر حالات مزمنی که مرتبط شناخته شده‌اند شامل شکنندگی استخوانی، برخی از سرطان‌ها، دیابت، بیماری کبدی و کلیوی و اختلال عصبی - شناختی می‌باشد که سبب نمای کلی تسریع روند افزایش سن می‌شوند.

پدیده‌های خودایمنی پدیده‌های خودایمنی که در افراد مبتلا به عفونت HIV شایع هستند، لااقل تا حدودی نشان‌دهنده فعال‌سازی مزمن سیستم ایمنی و عدم تنظیم سلول‌های T و B هستند. هرچند که این پدیده‌ها معمولاً در غیاب بیماری‌های خودایمنی رخ می‌دهند، ولی طیف وسیعی از تظاهرات بالینی توصیف شده‌اند که می‌توان آنها را به خودایمنی مربوط دانست (به ادامه مطلب توجه کنید). از جمله پدیده‌های خودایمنی می‌توان از آنتی‌بادی‌های ضدآنتی‌ژن‌های نفوسیت‌های سالم و سایر سلول‌ها، یا ضد پروتئین‌های آزاد شده از سلول‌های در حال مرگ نام برد. آنتی‌بادی‌های ضد پلاکت و ضد اریتروسیت از نظر بالینی تا حدودی اهمیت دارند، چرا که ممکن است به ترتیب در ایجاد ترومبوسیتوپنی و آنمی همولیتیک خود ایمن بیماری HIV نقش داشته باشند (به ادامه مطلب توجه کنید). آنتی‌بادی‌هایی بر ضد اجزا هسته و سیتوپلاسم سلول‌ها گزارش شده‌اند، و نیز آنتی‌بادی‌هایی بر ضد کاردیولیپین و فسفولیپیدها؛ گیرنده‌های سطحی شامل CD4 و پروتئین‌های سرم. با این حال، این تظاهرات در دوران ART نسبتاً کم هستند. شباهت مولکولی، چه از پاتوژن‌های فرصت‌طلب چه از خود HIV، محرک یا کوفاکتور خودایمنی است. آنتی‌بادی‌های ضد پروتئین‌های پوشش HIV، به خصوص gp41 معمولاً با پروتئین‌های میزبان واکنش متقابل می‌دهند؛ بهترین مثال‌های شناخته شده آنتی‌بادی‌های بخش خارجی نزدیک به غشای gp41 (MPER) اند که همین طور با فسفولیپیدها و کاردیولیپین واکنش می‌دهند. پدیده واکنش‌دهندگی به چند چیز در آنتی‌بادی‌های مختص HIV

ممکن است برای میزبان مفید باشد. (به ادامه مطلب «پاسخ ایمن به HIV» مراجعه کنید)

افزایش وقوع و/یا تشدید بعضی بیماری‌های خودایمنی در عفونت HIV گزارش شده‌اند؛ این بیماری‌ها شامل پسوریازیس، پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایدئوپاتیک، آنمی همولیتیک خودایمن، بیماری گریوز، سندرم ضدفسفولیپید، و سیروز اولیه صفراوی‌اند. اکثر این تظاهرات قبل از ظهور ART توصیف شده بودند و بعد از استفاده گسترده از آن، فرکانس آنها کم شده است. با استفاده گسترده‌ی داروهای ضد رتروویروسی، سندرم التهابی بازسازی ایمنی (IRIS) بطور روزافزونی در افراد آلوده شایعتر می‌شود به خصوص در آنهایی که شمار سلول‌های $CD4^+$ T آنها کم است (به ادامه مطلب مراجعه کنید). IRIS یک پدیده‌ی شبه خودایمن است. این پدیده در افرادی که به تازگی درمان ART را شروع کرده‌اند باعث وخامت متناقض وضعیت بالینی در یکی از اعضای خاص بدن می‌شود. IRIS با کاهش بار ویروسی و بهبود نسبی کفایت ایمنی که معمولاً با افزایش تعداد سلول‌های $CD4^+$ T همراه است، مرتبط است. به نظر می‌رسد ایمونوپاتوژنز این پدیده، با افزایش پاسخ ایمنی در مقابل باقیمانده‌های آنتی‌ژنی همراه است. این آنتی‌ژن‌ها معمولاً میکروبی هستند و بطور شایع در ارتباط با عفونت‌های زمینه‌ای مایکوباکتریال (مایکوباکتریوم توبرکلوزیس [TB] یا کمپلکس آویوم [MAC])، قارچی (کریپتوکوکال) و ویروسی (CMV، HHV) هستند. این سندرم با جزئیات بیشتر در قسمت‌های بعدی توضیح داده می‌شوند.

■ سیتوکین‌ها و سایر عوامل محلول در

پاتوژنز HIV

سیستم ایمنی به وسیله شبکه پیچیده‌ای از سیتوکین‌های تنظیم‌کننده ایمنی در حالت هومئوستاز تنظیم می‌شود. این سیتوکین‌ها پلئوتروپیک هستند و انواع بسیاری دارند و به شیوه اتوکرین و پاراکرین عمل می‌کنند. آنها به طور مداوم بروز می‌یابند، حتی در دوره‌هایی که سیستم ایمنی به وضوح غیرفعال و خاموش است. هنگام آشفتگی سیستم ایمنی به واسطه چالش‌های آنتی‌ژنی، بروز سیتوکین‌ها به درجات مختلفی افزایش می‌یابد (فصل ۳۴۹). به نظر می‌رسد سیتوکین‌ها، که از اجزای مهم این شبکه تنظیم ایمنی هستند، در بیماری ناشی از HIV، چه در مراحل اولیه چه در مراحل مزمن، نقش مهمی را ایفا می‌کنند. طی مرحله‌ی حاد عفونت HIV، یک طوفان

حتی در افرادی که ART دریافت می‌کنند، ارتباط دارند. همین طور نشان داده شده است که IL-18 در ایجاد سندرم لیبودیستروپی مرتبط با HIV، نقش دارد. سطوح افزایش یافته‌ی TNF- α و IL-6 در پلاسما و مایع مغزی نخاعی و بیان افزایش‌یافته‌ی TNF- α ، IL-1 β ، IFN- γ و IL-6 در گره‌های لنفاوی افراد مبتلا به HIV قبل از پیشرفت بیماری و شیفت به TGF- β در بیماری پیشرفته نشان داده شده‌اند (مبحث «اعضای لنفونید و پاتوژن HIV» در بالا را ببینید). RANTES (CCL5)، MIP-1 α (CCL3) و MIP-1 β (CCL4) (فصل ۳۴۹) عفونت و گسترش سویه‌های R5 HIV-1 را مهار می‌کنند، در حالی که فاکتور مشتق از سلول استرومایی (SDF) 1، عفونت و گسترش سویه‌های X4 را مهار می‌کند. مکانیسم مهار سویه‌های R5 HIV توسط SDF-1، شامل جلوگیری اتصال ویروس به گیرنده‌های فرعی آن، یعنی به ترتیب گیرنده‌ی کموکین - CC5 و گیرنده کموکین - CXCR4 CXC می‌شود. نشان داده شده که سایر عوامل محلولی که ویژگی‌هایشان هنوز به طور کامل شناخته نشده است، مثل عامل ضدویروسی CD8 محلول (CAF) همانندسازی HIV را مستقل از استفاده از گیرنده‌های فرعی سرکوب می‌کنند.

■ بازگردش لنفوسیت‌ها در عفونت HIV

مشخصه سیستم ایمنی بیماران مبتلا به عفونت HIV، افزایش شدید بازگردش لنفوسیت‌ها است که با درمان ضد رتروویروسی مؤثر، بلافاصله کاهش پیدا می‌کند. مطالعاتی که با استفاده از نشانه‌گذاری لنفوسیت‌ها در داخل یا خارج بدن و در مرحله S چرخه سلولی انجام شده‌اند نشان می‌دهند که بین میزان بازگردش لنفوسیت‌ها و ویرمی پلاسما رابطه تنگاتنگی وجود دارد. این افزایش بازگردش در لنفوسیت‌های T CD4+ و CD8+ و همچنین در لنفوسیت‌های B دیده می‌شود و می‌توان آن را در خون محیطی و در بافت‌های لنفاوی مشاهده کرد. الگوهای ریاضی به دست آمده از این اطلاعات نشان می‌دهند که می‌توان مخزن لنفاوی را مرکب از زیرگروه‌هایی از سلول‌ها در نظر گرفت که از لحاظ دینامیک با یکدیگر متفاوت‌اند و به گونه متفاوتی تحت تأثیر عفونت HIV قرار می‌گیرند. به نظر می‌رسد که یکی از پی‌آمدهای مهم عفونت HIV، تغییر سلول‌ها از حالت یک مجموعه بیشتر نهفته و آرام به یک مجموعه با سرعت بازگردش

سیتوکینی^۲ پیش‌التهابی قوی القا می‌شود، که احتمالاً پاسخ سلول‌های التهابی به همانندسازی ویروسی در سطوح خیلی بالا باشد. سیتوکین‌ها و کموکین‌هایی که طی این مراحل اولیه القا می‌شوند عبارتند از: نوع I اینترفرون IFN- α و IL-15 و CXC L10، پس از آن IL-6، IL-12 و TNF- α ، و یک افزایش تأخیری سیتوکین ضدالتهابی IL-10. عوامل محلول ایمنی ذاتی مثل neopterin و میکروگلوبولین β نیز مدت کوتاهی پس از عفونت القا می‌شوند. بعضی از این سیتوکین‌ها و فاکتورهای سریع ظهوریافته، همان‌طور که در سایر عفونت‌های ویروسی برطرف‌شونده‌ی خودبه‌خودی دیده می‌شود، پس از مراحل اولیه عفونت HIV به طور تنظیمی کاهش نمی‌یابند و در طول مرحله‌ی مزمن عفونت باقی می‌مانند و باعث حفظ مقادیر بالای فعال‌سازی ایمنی می‌شوند. سیتوکین‌ها و فاکتورهای مرتبط با پاسخ‌های ایمنی زودهنگام ذاتی، باید همانندسازی ویروسی را محدود کنند، با این حال به‌طور متناقض بسیاری از آنها، به علت قابلیت القا کردن فعال‌سازی ایمنی، الکانندگان قوی بروز / همانندسازی HIV‌اند و منجر به تقویت تشکیل ویروس و افزایش سلول‌های هدف در دسترس برای HIV، یعنی سلول‌های T CD4+ فعال می‌شوند. تصور می‌شود القای IFN- α که یکی از اولین سیتوکین‌های القا شده طی عفونت اولیه HIV است و جزء مهم ایمنی ذاتی می‌باشد، نقش مهمی در پاتوژن HIV از طریق القای تعداد زیادی از ژن‌های مرتبط با IFN که منجر به فعال‌سازی سیستم ایمنی و تغییر هومئوستاز سلول‌های T CD4+ دارد و انواع ویروس را که در طول گلوگاه انتقال HIV انتخاب می‌شوند، تحت تأثیر قرار می‌دهد. سایر سیتوکین‌هایی که طی مرحله‌ی مزمن عفونت HIV افزایش می‌یابند و مرتبط با فعال‌سازی ایمنی هستند عبارتند از: IFN- γ ، کموکین - RANTES CC (CCL5)، پروتئین التهابی ماکروفاژ 1 β (MIP) (CCL4) و IL-18.

چندین سیتوکین و عوامل محلول مشخص با پاتوژن HIV در مراحل مختلف بیماری، در بافت‌ها یا ارگان‌های متفاوت و در تنظیم همانندسازی ویروس HIV، ارتباط داده شده‌اند. سطح پلاسمایی IP-10 پیش‌بینی‌کننده‌ی پیشرفت بیماری است. این در حالی است که، سیتوکین پیش‌التهابی IL-6، نشانگر CD14 محلول فعال‌سازی مونوسیت / ماکروفاژ (sCD14)، و نشانگر انعقادی D - دایمر با افزایش احتمال مرگ‌ومیر به هر علتی، در بیماران مبتلا به HIV مرتبط‌اند. IL-6، sCD14 و D - دایمر، به خصوص با افزایش خطر بیماری قلبی عروقی و سایر علل مرگ،

جدول ۵-۲. مکانیسم‌های پیشنهادی اختلال عملکرد و کاهش سلول‌های $CD4^+ T$

مکانیسم‌های مستقیم مکانیسم‌های غیرمستقیم

از بین رفتن انسجام غشای رویدادهای انتقال پیام داخل پلاسمایی به دلیل جوانه زدن سلولی نابجا ویروس‌ها

انباشته شدن DNA ویروسی خودایمنی

ادغام نشده، فعال‌سازی

پروتئین کیناز وابسته به DNA

طی ادغام ویروسی با ژنوم

میزبان

تداخل با پردازش RNA کشتن سلول‌های پوشیده شده با سلولی آنتی‌ژن ویروسی به صورت ناظر

بی‌گناه

رویدادهای داخل سلولی خود آپوپتوز، پیروپتوز (التهاب مرتبط

جوش‌خوردگی $gp120-CD4$ با کاسپاز-۱)، اتوفازی

تشکیل syncytia مهار لنفوپوتز از کاهش

سیتوکین‌های بقا و انسجام بافت

لنفوای، مرگ سلولی ناشی از

فعال‌سازی، حذف سلول‌های

آلوده به HIV از طریق پاسخ‌های

ایمنی مختص ویروس

می‌کند تا به سلول‌های هدف متصل، در آنها ادغام شده و وارد این سلول‌ها شود؛ این گیرنده‌های فرعی عبارت‌اند از $CCR5$ و $CXCR4$ ، که گیرنده برخی از کموکین‌های مشخص درون‌زاد نیز هستند. سویه‌هایی از HIV که از $CCR5$ به عنوان کورسپتور استفاده می‌کنند را ویروس‌های $R5$ می‌خوانند و سویه‌هایی از HIV که از $CXCR4$ استفاده می‌کنند ویروس‌های $X4$ خوانده می‌شوند. بسیاری از گونه‌های این ویروس گرایش دوگانه^۱ دارند چون از هر دوی $CCR5$ و $CXCR4$ استفاده می‌کنند؛ اینها را ویروس‌های $R5X4$ می‌نامند.

لیگاند‌های کموکینی طبیعی کورسپتورهای اصلی HIV به سادگی می‌توانند از ورود HIV جلوگیری کنند. برای مثال، کموکین‌های CC که عبارتند از $RANTES$ ($CCL5$)، ($CCL3$)، $MIP-1\alpha$ و $MIP-1\beta$ ($CCL4$) که لیگاند‌های طبیعی $CCR5$ هستند، از ورود ویروس‌های $R5$ جلوگیری می‌کنند، در حالیکه $SDF-1$ ، که لیگاند طبیعی $CXCR4$ است، مانع از ورود ویروس‌های $X4$ می‌شود. مکانیسم مهار ورود ویروس، یک نوع مهار استری اتصال است که به انتقال پیام وابسته نیست (شکل ۲۵-۲۰).

ویروسی که انتقال پیدا می‌کند تقریباً همیشه یک ویروس $R5$ است که ویروس غالب در مراحل اولیه بیماری HIV به شمار می‌رود، اگرچه در دوران توالی‌بندی عمیق، واریانت‌های $X4$ بیشتری در اوایل بیماری نسبت به قبل کشف شده‌اند. در غیاب ART یا در شکست‌های درمانی، در تقریباً نیمی از افراد آلوده شده با زیر گروه B ویروس، انتقال به ویروس $X4$ غالب وجود دارد. انتقال اغلب بعد از سویه‌های دوگانه $R5X4$ رخ می‌دهد و کشف واریانت‌های $X4$ با کاهش نسبتاً سریع شمارش سلول $CD4^+ T$ ، افزایش ویرمی پلاسمایی HIV و پیشرفت بیماری مرتبط است. با این حال، نیم دیگر افراد آلوده در حالی که غلبه ویروس $R5$ را حفظ می‌کنند بیمارشان پیشرفت می‌کند و افراد آلوده شده با زیر گروه B، به‌طور خیلی نادرتری از تروپیزم $CCR5$ به تروپیزم $CXCR4$ تعویض می‌شوند. علت این تفاوت مشخص نیست.

اساس گرایش گلیکوپروتئین‌های مختلف پوشش ویروس برای $CCR5$ یا $CXCR4$ ، به توانایی پوشش HIV - مخصوصاً ناحیه متغیر سوم (حلقه V3) از $gp120$ - در تعامل با این کورسپتورها ارتباط دارد. اتصال $gp120$ به $CD4$ سبب القای تغییر شکل فضایی در $gp120$ می‌شود که تمایل آن را برای

بالا تر است. احتمالاً یکی از پی‌آمدهای افزایش سرعت بازگردش، افزایش میزان مرگ‌ومیر سلولی است. مهم تیموس در حفظ تعداد سلول‌های T هستند و حاکی از آنند که اختلال عملکرد تیموس می‌تواند مسئول کاهش سلول‌های $CD4^+ T$ باشد که در جریان عفونت HIV دیده می‌شود، ولی مطالعات دیگر به این نتیجه رسیده‌اند که تیموس در پاتوژنز HIV نقش جزئی بازی می‌کند. اخیراً پیشنهاد شده که کاهش سریع‌تر سلول‌های $CD4^+ T$ در مقایسه با $CD8^+$ ، ممکن است با تغییرات در سیتوکین‌های التهابی و هومئوستاتیک که موجب افزایش مرگ القاشده توسط فعال‌سازی بنون‌پرسازی مجدد سلول‌های $CD4^+ T$ می‌شوند، مرتبط باشد (برای مکانیسم‌های تخلیمی دیگر جدول ۵-۲۰ را مشاهده کنید).

■ نقش گیرنده‌های ویروسی و کورسپتورها در پاتوژنز HIV

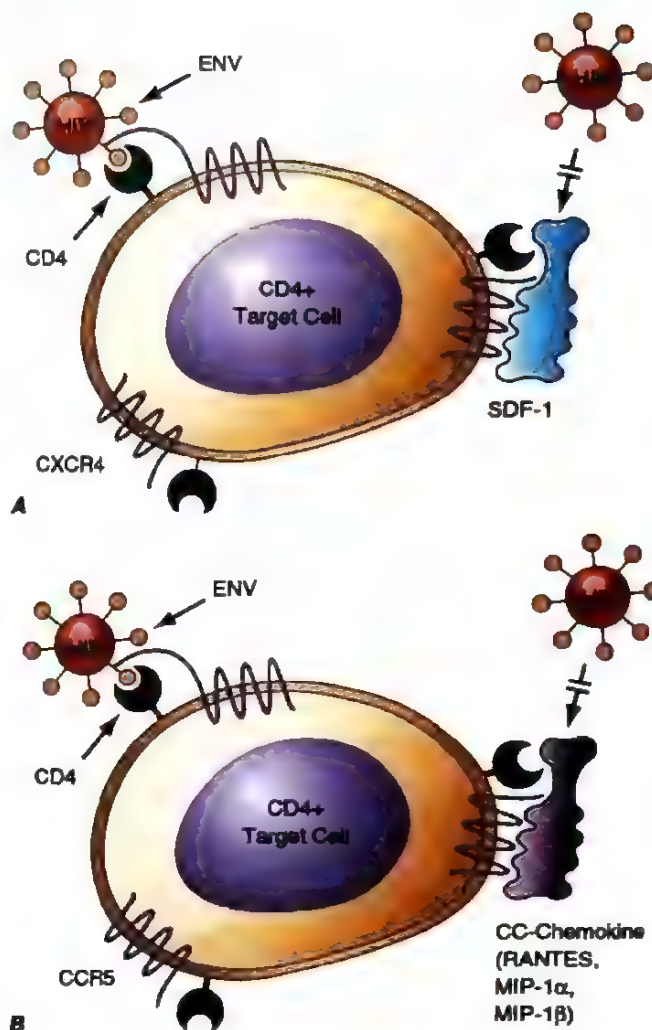
$CCR5$ و $CXCR4$ همان‌طور که در بالا اشاره شد، ویروس HIV-1 از دو گیرنده‌ی فرعی اصلی به همراه $CD4$ استفاده

انتقال ویروس HIV از سطوح موکوسی مثل دستگاه تناسلی و روده را بازی می‌کند و تا حدودی به پاتوژن بیماری HIV کمک می‌کند. اینتگرین $\alpha 4\beta 7$ که گیرنده‌ی روده‌ای سلول‌های T محیطی است، در شکل فعال خود به تری‌پتید خاص در لوپ V_2 در gp120 متصل شده و سبب فعال‌سازی سریع آنتی‌ژن ۱ مرتبط با عملکرد لوکوسیتی (LFA-1) می‌شود. LFA-1، اینتگرین مرکزی در پایداری سیناپس‌های ویروسی است که سبب تسهیل انتشار مؤثر HIV از یک سلول به سلول دیگر می‌شود. نشان داده شده است که سلول‌های $CD4^+ T$ $\alpha 4\beta 7^{high}$ نسبت به سلول‌های $CD4^+ T$ $\alpha 4\beta 7^{low-neg}$ جهت عفونت همانندسازی کننده مستعدتر هستند. علت این امر این است که این دسته از سلول‌ها غنی از سلول‌های $CD4^+ T$ فعال از نظر متابولیک که $CCR5^{high}$ هستند. این سلول‌ها در سطوح مخاطی روده و دستگاه تناسلی حضور دارند. مشخص شده است که در طی تماس جنسی، ویروس انتقال دهنده با کفایت بیشتری نسبت به ویروسی که به علت جهش از آن واگرائیده و به خصوص تجمع گلیکوژن‌ها در سطح پوشش HIV به گیرنده‌ی $\alpha 4\beta 7$ متصل می‌شود ("حوادث اولیه در عفونت HIV: عفونت اولیه و انتشار ابتدای ویروس" را در بالا ببینید).

■ اهداف سلولی HIV

لنفوسیت‌های $CD4^+ T$ و تا حدود کمتری سلول‌های $CD4^+$ متعلق به رده میلوئید اهداف اصلی HIV را تشکیل می‌دهند، و تنها سلول‌هایی هستند که می‌توانند به‌طور مولد با HIV آلوده گردند. سلول‌های دندریتیک در گردش سطوح پایینی از $CD4$ را بروز می‌دهند، اگرچه بیان بالایی فاکتور محدودکننده SAMHD1 در سلول‌های دندریتیک میلوئید (mDC) و پلاسماستوتوئید (pDC) همانندسازی HIV در این سلول‌ها را از طریق تخلیه مخازن درون سلولی dNTPs و تنزل مستقیم RNA ویروسی محدود می‌نمایند. سلول‌های لانگرهانس اپیدرم $CD4$ را بروز می‌دهند و در داخل بدن به وسیله HIV آلوده می‌شوند، اگرچه آنها نیز همانندسازی را توسط بیان بالایی فاکتور محدودکننده میزبان، لانگرین^۱، محدود می‌نمایند. البته سلول‌های لانگرهانس مانند سلول‌های دندریتیک، سلول‌های B و FDC در بدن احتمالاً به ویروس باند شده و آن را به سلول $CD4^+ T$ فعال شده منتقل می‌کنند و کمتر احتمال دارد که خودشان به طور فعال عفونی شوند.

نکته‌ای که ممکن است از نظر بالینی مهم باشد این است که سلول‌های پیش‌ساز تیموسی - که تصور می‌شود فاقد مولکول‌های $CD3$ ، $CD4$ و $CD8$ باشند - عملاً سطوح پایینی



شکل ۲۵-۲۰۲ طرحی برای نشان دادن نقش گیرنده‌های کمکی $CCR5$ و $CXCR4$ در اتصال مؤثر و ورود به ترتیب سویه‌های $R5$ (A) و $R5$ (B) ویروس HIV-1 به داخل سلول‌های هدف $CD4^+$. برای مسدود کردن این رخداد اولیه در چرخه زندگی ویروس می‌توان از طریق لیگاند طبیعی مربوط به گیرنده مورد نظر، اتصال به گیرنده کمکی را مهار کرد. لیگاند مربوط به $CXCR4$ ، فاکتور مشتق از سلول استرومایی ($SDF-1$) است؛ لیگاندهای $CCR5$ شامل $RANTES$ ، $MIP-1\alpha$ و $MIP-1\beta$ هستند.

اتصال به کورسپتور مربوط افزایش می‌دهد. در نهایت، ویروس‌های $R5$ در آلوده کردن منوسیت‌ها - ماکروفاژها و سلول‌های میکروگلیال مغز، توانایی و کارایی بیشتری دارند (به «نورپاتوژن بیماری HIV» در ادامه بحث نگاه کنید).

اینتگرین $\alpha 4\beta 7$ اینتگرین $\alpha 4\beta 7$ یک گیرنده‌ی فرعی برای HIV است. این گیرنده جهت اتصال و آلوده کردن سلول $CD4^+ T$ با HIV ضروری نیست، اما احتمالاً نقش مهمی در

از CD4 را بروز می‌دهند و می‌توانند در محیط آزمایش به وسیله HIV آلوده شوند. به علاوه، سلول‌های اپی‌تلیال تیموس انسان که به یک موش دچار نقص ایمنی پیوند شده‌اند می‌توانند از راه تلقیح مستقیم ویروس به داخل تیموس، به وسیله HIV آلوده شوند. از آنجا که این سلول‌ها ممکن است در بازسازی طبیعی سلول‌های T CD4+ نقش داشته باشند، این احتمال وجود دارد که عفونی شدن و کاهش آنها لااقل تا حدودی در اختلال توانایی مخزن سلول‌های T CD4+ در بازسازی کامل در برخی از افراد مبتلا که درمان ضد رتروویروسی سبب سرکوب ویرمی پلاسما به زیر سطح قابل تشخیص شده است، نقش داشته باشد (ادامه مطلب را ببینید). به علاوه، معلوم شده است که سلول‌های پیش‌ساز منوسیت CD34+ در داخل بدن بیماران مبتلا به HIV پیشرفته، به این ویروس آلوده شده‌اند. احتمالاً این سلول‌ها سطوح پایینی از CD4 را بروز می‌دهند و بنابراین برای توجیه این عفونت لازم نیست که مکانیسم‌های مستقل از CD4 را در نظر بگیریم. ارتباط بالینی این یافته نامشخص است.

■ ناهنجاری‌های کمی و کیفی سلول‌های تک هسته‌ای

سلول‌های T CD4+ ضایعات اولیه ایمنوپاتوژنیک در عفونت HIV، سلول‌های T CD4+ را درگیر می‌کنند و طیف ناهنجاری‌های سلول T CD4+ در عفونت HIV پیشرفته وسیع است. این نقایص هم کیفی و هم کمی هستند و عملاً تمام قسمت‌های سیستم ایمنی را درگیر می‌کنند، و این نشان‌دهنده وابستگی بسیار زیاد انسجام دستگاه ایمنی به عملکرد القاکننده - کمک‌کننده سلول‌های T CD4+ است. در بیماری پیشرفته HIV، عملاً تمام نقایص ایمنی قابل مشاهده را می‌توان در نهایت برپایه کاهش تعداد سلول‌های T CD4+ توجیه کرد. با این حال اختلال عملکرد سلول T را می‌توان در مراحل اولیه سیر عفونت نیز نشان داد، حتی وقتی که تعداد سلول‌های T CD4+ در محدوده پایین طبیعی است. شدت و طیف این اختلال عملکرد با پیشرفت بیماری افزایش می‌یابد که نشان‌دهنده‌ی گوناگونی محدوده عملکرد سلول T CD4+، به خصوص در بافت‌های لنفاوی است. یکی از اولین مناطق همانندسازی شدید HIV در GALT است که سلول‌های TH17 CD4+ اقامت دارند؛ این‌ها در دفاع میزبان در مقابل پاتوژن‌های خارج سلولی در مخاط روده‌ای اهمیت دارند و به حفظ انسجام اپیتلیوم روده کمک می‌کنند. در عفونت HIV این‌ها توسط اثرات مستقیم و غیرمستقیم همانندسازی ویروسی کاهش می‌یابند و منجر به از دست رفتن هومئوستاز و انسجام روده و "شیفیت

کردن" به سمت فنوتیپ TH1، می‌شوند. مطالعات نشان داده‌اند که حتی پس از سال‌ها درمان با ART هم، نرمال‌سازی سلول‌های T CD4+ در GALT کامل انجام نمی‌شود. در گره‌های لنفاوی، HIV باعث ایجاد اختلال در سلول‌های دیگری از رده‌ی سلول‌های T کمک‌کننده CD4+، به نام سلول‌های TFH می‌شود (به "اعضای لنفوئید و پاتوژن HLIV" در بالا مراجعه کنید). سلول‌های TFH یا مستقیماً از سلول‌های T CD4+ بکر مشتق می‌شوند، یا از سایر پیش‌سازهای TH. این‌ها طی واکنش‌های مراکز زایا به فولیکول‌های B مهاجرت می‌کنند و به سلول‌های B اختصاصی برای آنتی‌ژن توسط تعاملات سلول - سلول کمک کرده و سیتوکین‌هایی که موجب پاسخ سلول‌های B می‌شوند را ترشح می‌کنند که مهم‌ترین این‌ها IL-21 است. علاوه بر این، نشان داده شده است که افراد آلوده به HIV با آنتی‌بادی‌های وسیعاً خنثی‌کننده، فرکانس بالاتری از سلول‌های T CD4+ TFH دارند. سلول‌های TFH همانند سلول‌های TH17، بسیار مستعد ابتلا به عفونت HIV هستند. با این حال برخلاف TH17 و اکثر زیرگروه‌های سلول T CD4+ دیگر، در افراد دارای عفونت HIV، به خصوص آن‌هایی که ویرمی نیز دارند، تعداد سلول‌های TFH در گره‌های لنفاوی افزایش می‌یابد. این که این افزایش تعداد برای سلول‌های B پاسخ‌دهنده کمک‌کننده است یا خیر، مشخص نیست، اما نتیجه‌ی احتمالی این است که افزایش تعداد برای کیفیت پاسخ ایمنی هومورال علیه HIV مضر است (به "پاسخ ایمنی به HIV" در ادامه مراجعه کنید). به علاوه اختلال در سلول‌های حافظه‌ای مرکزی یک بخش مهم از ایمنوپاتوژن HIV است. از دست رفتن پیش‌رونده‌ی سلول‌های T CD4+ اختصاصی برای آنتی‌ژن، پیامدهای مهمی برای کنترل عفونت HIV دارد. در این رابطه، بین حفظ پاسخ‌های تکثیری سلول‌های T CD4+ مختص HIV و کنترل بهتر عفونت ارتباط وجود دارد. اساساً هر کدام از عملکردهای سلول T در مرحله‌ای از عفونت HIV غیرطبیعی گزارش شده است. از دست رفتن سلول‌های T CD4+ مختص HIV چند عملکردی^۱، به خصوص آنهایی که IL-2 تولید می‌کنند، در اوایل بیماری رخ می‌دهد، حال آنکه سلول‌های T CD4+ تولیدکننده‌ی IFN بیش‌تر باقی می‌مانند و با کنترل ویرمی HIV ارتباطی ندارند. سایر ناهنجاری‌ها عبارتند از: اختلال بیان گیرنده‌های IL-2، اختلال تولید IL-2، کاهش بیان گیرنده IL-7 (CD127)، و کاهش درصدی در سلول‌های

ناهنجاری‌ها عبارت‌اند از اختلال تنظیم مسیر فسفواينوزيتيد - گیرنده سلول T، فعال‌سازی p56lck، فسفريلاسيون کيناز چسبندگی کانونی، فعال‌سازی کيناز MAP و مسيرهای انتقال پیام ras، و کاهش مولکول‌های کمک تحریک‌کننده CD80 و لیگاند CD40.

و بالاخره، کاهش بی‌امان شمار سلول‌های CD4+ T که در اکثر افراد آلوده به HIV و درمان نشده رخ می‌دهد ممکن است تا

حدودی ناشی از ناتوانی دستگاه ایمنی در جایگزینی و بازسازی مؤثر و کافی مخزن سریعاً درحال بازگردش سلول‌های CD4+ T و جبران تخریب سلول‌ها که هم به واسطه عفونت HIV و هم به طور طبیعی رخ می‌دهد، باشد. در این رابطه، شدت و مدت کاهش سلول‌های CD4+ T در زمان آغاز درمان، عامل پیشگویی‌کننده مهم در تجدید این سلول‌هاست. در فردی که قبل از شروع درمان ART میزان سلول‌های CD4+ T برای مدت قابل توجهی خیلی پایین باشد، تقریباً همیشه این تجدید سلول‌ها، ناکامل خواهد بود. لااقل دومکانیسم اصلی می‌تواند در ناتوانی مخزن سلول‌های CD4+ T در بازسازی کامل خود در سیر عفونت HIV نقش داشته باشند. مکانیسم اول، تخریب سلول‌های پیش‌ساز لنفاوی است، نظیر سلول‌های تیموس و سلول‌های پیش‌ساز مغزاستخوان؛ مکانیسم دیگر، فروپاشی تدریجی ریز محیط و ساختار بافت لنفاوی است که برای بازسازی کارآمد سلول‌های دارای کفایت ایمنی ضروری است. نهایتاً در مراحل پیشرفته لنفوپنی سلول‌های CD4+ T، مقادیر سرمی سیتوکین هومئوستاتیک IL-7 افزایش می‌یابد. در ابتدا تصور می‌شد که این افزایش، پاسخ هومئوستاتیک به لنفوپنی است؛ با این حال یافته‌های اخیر نشان داده‌اند که افزایش سطوح سرمی IL-7 به دلیل کاهش مصرف آنها به خاطر فقدان بروز سلولی گیرنده IL-7 (یا همان CD127) است که به عنوان تنظیم‌کننده طبیعی فیزیولوژیک تولید IL-7 عمل می‌کند.

سلول‌های CD8+ T یک لنفوسیتوز نسبی سلول‌های CD8+ T عموماً در سطوح بالای ویرمی پلاسمایی HIV دیده می‌شود و ممکن است تا حدودی بازتاب پاسخ ایمنی به ویروس و همین‌طور هومئوستاز بی‌نظم مرتبط با فعال‌سازی ایمنی عمومی باشد. در مراحل آخر عفونت HIV ممکن است علی‌رغم وجود سطوح بالای ویرمی، کاهش قابل ملاحظه‌ای در تعداد سلول‌های CD8+ T رخ دهد. سلول‌های CTL CD8+ مختص HIV در افراد آلوده به HIV در مراحل ابتدایی بیماری

CD4+ T که CD28 را بیان می‌کنند. CD28 یک مولکول تحریک‌کننده‌ی فرعی^۲ اصلی است که برای فعال‌سازی طبیعی سلول‌های T ضروری است و در طی فرآیند پیر شدن نیز کاهش می‌یابد. سلول‌هایی که CD28 را بیان نمی‌کنند، نمی‌توانند به پیام‌های فعال‌سازی پاسخ طبیعی بدهند و ممکن است نشانگرهای فعال‌سازی انتهایی، مثل HLA-DR، CD38 و CD45RO را بیان کنند. همان‌طور که بالاتر توضیح داده شد («نقش فعال‌سازی ایمنی و التهاب در پاتوژنز HIV»)، زیرگروهی از سلول‌های CD4+ T به نام سلول‌های T تنظیم‌کننده یا T-regs، ممکن است در کاهش فعال‌سازی ایمنی نابجا که همانندسازی HIV را گسترش می‌دهد، نقش داشته باشند. حضور سلول‌های T-reg با بار ویروسی کمتر و نسبت بالاتر سلول‌های CD4+ T به CD8+ ارتباط دارد. از دست رفتن این قابلیت سلول‌های T-reg در بیماری پیشرفته ممکن است برای کنترل همانندسازی ویروسی مضر باشد.

به سختی می‌توان نقص ایمنی شدیدی را که در افراد آلوده به HIV دیده می‌شود، تنها براساس عفونت مستقیم و کاهش تعداد سلول‌های CD4+ T توضیح داد. این امر مخصوصاً در مراحل ابتدایی بیماری HIV آشکار است، چون در این زمان ممکن است تعداد سلول‌های CD4+ T فقط مختصری کاهش یافته باشد. در این رابطه، احتمال دارد که اختلال عملکرد سلول‌های CD4+ T نتیجه ترکیبی از کاهش تعداد سلول‌ها به دلیل عفونت مستقیم آنها و شماری از اثرات غیرمستقیم مرتبط با ویروس بر سلول‌ها مانند حذف «سلول‌های تماشاچی بی‌گناه» باشد (جدول ۵-۲۰۲). بعضی از این اثرات خارج از بدن و / یا توسط بررسی سلول‌های جدا شده از خون محیطی نشان داده شده‌اند. پروتئین‌های ویروسی محلول، مخصوصاً gp120، می‌توانند با تمایل زیاد به مولکول‌های CD4 در سلول‌های T غیر آلوده و منوسیت‌ها متصل شوند؛ به علاوه، ویروس و/یا پروتئین‌های ویروسی می‌توانند به سلول‌های دندریتیک یا FDCها متصل شوند. آنتی‌بادی مختص HIV می‌تواند این مولکول‌های متصل شده را شناسایی کند و به طور بالقوه در از میان بردن سلول‌ها از راه ADCC شرکت کند. گلیکوپروتئین‌های gp120 و gp160 در پوشش HIV تمایل زیادی برای اتصال به مولکول CD4 و همچنین به گیرنده کموکین‌های مختلف نشان می‌دهند. پیام‌های داخل سلولی که از طریق gp120 به CD4 و CCR5/CXCR4 انتقال پیدا می‌کنند با تعدادی از فرآیندهای ایمنوپاتوژنیک نظیر آنرژی، آپوپتوز، و ناهنجاری‌های نقل و انتقال سلولی ارتباط دارند. مکانیسم‌های مولکولی مسئول این

نشان داده شده‌اند. پدیدار شدن این سلول‌ها معمولاً با کاهش در ویرمی پلاسما همراه است - این بررسی موجب پیشنهاد این شد که CTL‌های مختص HIV می‌توانند در درصد معینی از بیماران مبتلا برای مدت زمان محدودی، بیماری ناشی از HIV را کنترل کنند. بروز نمونه‌های جهش‌یافته و فراری HIV ممکن است در نهایت سبب گریز از این سلول‌های CD8+ T مختص HIV در اکثریت بیماران آلوده به HIV که ART دریافت نمی‌کنند شود. به علاوه با پیشرفت بیماری ممکن است ظرفیت عملکردی این سلول‌ها به تدریج کاهش یابد که حداقل یکی از علت‌های آن مربوط به ذات پایدار عفونت HIV است که موجب خستگی عملکردی توسط افزایش تنظیمی گیرنده‌ها مهاری مثل PD-1، TIM-3 و LAG3، TIGIT در سلول‌های CD8+ T مختص HIV می‌شود (مراجعه کنید به "نقش فعال‌سازی ایمنی و التهاب در بیماری‌زایی HIV" در بالا). با پایدار ماندن فعال‌سازی ایمنی مزمن، سلول‌های CD8+ T دچار اثرات سیستمیک نیز می‌شوند، برای مثال به عنوان یک جمعیت سلولی نوعی فنوتیپ غیرطبیعی به خود می‌گیرند که وجه مشخصه آن عبارت است از بروز نشانگرهای فعال‌سازی نظیر بیان همزمان HLA-DR و CD38 و فقدان بروز گیرنده IL-2 (CD25) و کاهش بروز گیرنده IL7 (CD127). علاوه بر این، سلول‌های CD8+ T که CD28 را بروز نمی‌دهند، در بیماری HIV افزایش می‌یابند که نمایانگر توسعه مورب زیرگروه‌هایی از سلول CD8+ T هستند که کمتر تمایز یافته‌اند. این توسعه همچنین سبب نابودی چند منظوره بودن سلول‌ها شده که خود باعث تمایز کیفی بیماری پیش‌رونده از کنترل‌کننده‌های منتخب می‌شود. در این رابطه گزارش شده است که وجه افتراق کنترل‌کننده‌های منتخب از کسانی که بیماری در آنها پیشرفت می‌کند این است که در گروه اول، ظرفیت بالای تکثیر سلول‌های CD8+ T مختص HIV حفظ می‌شود و بروز پرفورین افزایش می‌یابد و اهداف آلوده حذف می‌گردند که ویژگی‌هایی هستند که در مراحل پیشرفته ناشی از HIV، کاهش قابل توجهی دارند. گزارش شده است که فنوتیپ سلول‌های CD8+ T در افراد آلوده به HIV ممکن است از نظر تعیین پیش‌آگهی اهمیت داشته باشد. در افرادی که سلول‌های CD8+ T آنها پس از تغییر وضعیت سرمی، فنوتیپ HLA-DR+/CD38- پیدا می‌کنند، تعداد سلول‌های CD4+ T آنها ثابت می‌ماند، ولی اگر سلول‌های CD8+ T فنوتیپ HLA-DR+/CD38+ پیدا کنند، سیر بیماری تهاجمی‌تر و پیش‌آگهی بدتر خواهد بود. علاوه بر نقایص سلول‌های CTL CD8+ مختص HIV، نقایص عملکردی سایر سلول‌های CTL

دارای MHC مشخص، نظیر سلول‌های ضد آنفلوانزا و CMV نیز مشاهده شده است. سلول‌های CD8+ T فاکتورهای محلول مختلفی ترشح می‌کنند که تکثیر HIV را مهار می‌کنند، نظیر کموکین‌های RANTES CC (CCL5)، MIP-1 α (CCL3)، MIP-1 β (CCL4) و همچنین چند فاکتور دیگر که هنوز شناسایی نشده‌اند. وجود سطوح بالای ویرمی HIV در داخل بدن و همچنین تماس سلول‌های CD8+ T در محیط آزمایشگاه با پوشش HIV با فعال‌سازی نابجای ایمنی مرتبط است و نشان داده شده که با انواع مختلفی از ناهنجاری‌های عملکرد سلولی همراه است. علاوه بر این، از آنجا که انسجام عملکرد سلول‌های CD8+ T تا حدودی به پیام‌های القاکننده کافی از جانب سلول‌های CD4+ T بستگی دارد، نقص سلول‌های CD8+ CTL احتمالاً به دلیل کاهش تعداد و اختلال کیفی عملکرد سلول‌های CD4+ T تشدید می‌شود.

سلول‌های B مهم‌ترین نقص سلول‌های B در افراد آلوده به HIV، فعال شدن غیرطبیعی سلولی است که به صورت افزایش میل به تمایز انتهایی و ترشح ایمونوگلوبولین و بیان بیش‌تر نشانگرهای فعال‌سازی و نابودی نمایان می‌شود. به عنوان نتیجه‌ی فعال‌سازی و تمایز در داخل بدن و القای مسیرهای مهاری تنظیمی، سلول‌های B در افراد مبتلا به ویرمی HIV ظرفیت کاهش یافته‌ای برای ایجاد سیگنال سلولی و پاسخ تکثیری در آزمایشگاه را از خود نشان می‌دهند. سلول‌های B افراد مبتلا به HIV، ترشح تقویت شده و خودبه‌خودی ایمونوگلوبولین را در آزمایشگاه نشان می‌دهند. این فرآیند بازتاب‌کننده حالت به شدت تمایز یافته‌ی آن‌ها در بدن می‌باشد. همین‌طور در بیماران مبتلا به HIV، افزایش بروز لنفوم سلول B مرتبط با EBV دیده می‌شود که احتمالاً به علت اثرات ترکیبی نقص در پایش ایمنی سلول T و افزایش بازگردش که احتمال انکوژنز را افزایش می‌دهد، می‌باشد. سلول‌های B که تغییر شکل پیدا نکرده‌اند نمی‌توانند به ویروس HIV آلوده شوند. با این حال HIV یا محصولات آن می‌توانند سلول‌های B را مستقیماً فعال کنند. سلول‌های B در افراد دارای سطوح بالای ویرمی، از طریق گیرنده کمپلمان CD21 در سطح خود به ذرات ویروسی متصل می‌شوند. احتمال دارد که فعال شدن سلول‌های B در بدن به وسیله ویروس دارای قابلیت همانندسازی یا اختلال در آن و همین‌طور فرآورده‌های ویروسی در حالت ویرمی، مسئول لااقل بخشی از فنوتیپ فعال‌شده‌ی آنها است. زیر جمعیت‌های سلول B فرد مبتلا به HIV، در طول فرآیند بیماری HIV دچار

مونوسیت‌ها / ماکروفاژها تعداد منوسیت‌های در گردش در افراد آلوده به HIV عموماً طبیعی است؛ با این حال شواهدی مبنی بر افزایش فعال‌سازی این رده وجود دارد. در بدن، افزایش سطح گزارش شده SCD14 و سایر نشانگرهای زیستی (مطالب بالا را ببینید) در افراد مبتلا به عفونت HIV، به طور غیرمستقیم نشانگر فعال‌سازی منوسیت در بدن می‌باشد. سطوح SCD14 می‌تواند در افرادی که ویرمی پلاسما توسط ART به مدت چند سال سرکوب شده است، بالا باقی بماند که نشانه فعالیت ایمنی و التهاب باقیمانده مشاهده شده در عفونت HIV است و بر رده مونوسیت / ماکروفاژ اثر می‌گذارد. چندین اختلال دیگر در منوسیت‌های در گردش در افراد مبتلا به عفونت HIV گزارش شده‌اند، که بسیاری از آن‌ها ممکن است به طور مستقیم یا غیرمستقیم مرتبط با فعال‌سازی ایمنی نابه‌جا در بدن باشند. در این رابطه، سطوح سرمی افزایش یافته لیپوپولی‌ساکاریدها (LPS) در افراد مبتلا به HIV دیده شده است، که حداقل بخشی از آن، به دلیل عبور از سد موکوسی روده می‌باشد (بالا را ببینید). LPS از محصولات باکتریایی با خاصیت التهابی بالا است که ترجیح می‌دهد از طریق گیرنده‌های CD14 و شبیه ناقوسی به ماکروفاژها متصل شده و سبب فعال‌سازی سلولی شود. در خون محیطی، گسترش منوسیت‌هایی که مارکر حد واسط و غیر کلاسیک، CD16 و مارکرهای فعال‌سازی (HLA-DR) و تحریک (CD40 و CD86) را بیان می‌کنند، خصوصاً در افراد دچار ویرمی توصیف شده‌اند. مونوسیت‌های فعال شده همچنین مسئول ترشح سیتوکین‌ها و کموکین‌های التهابی دیده شده در عفونت HIV از جمله CXCL10، IL-1 β و IL-6 می‌باشند. منوسیت‌ها مولکول‌های CD4 و تعدادی از گیرنده‌های کمکی HIV را در سطح خود بروز می‌دهند، و لذا هدف بالقوه عفونت HIV قرار می‌گیرند. با این حال به سختی می‌توان عفونت منوسیت‌های در گردش را در داخل بدن نشان داد اگرچه عفونت ماکروفاژهای بافتی و سلول‌های رده ماکروفاژ در مغز (ماکروفاژهای ارتشاحی یا سلول‌های میکروگلیال مقیم) و ریه (ماکروفاژهای آئولوی ریه) را به سادگی می‌توان نشان داد. ماکروفاژهای بافتی یکی از منابع مهم HIV طی پاسخ التهابی مرتبط با عفونت‌های فرصت‌طلب هستند و می‌توانند به عنوان مخازن پایدار عفونت HIV عمل نمایند، بنابراین به عنوان مانعی جهت ریشه‌کنی HIV توسط داروهای ضد رتروویروسی نشان داده می‌شوند.

تغییراتی می‌شوند. این تغییرات عبارتند از: سایش سلول‌های حافظه‌ای B در حال استراحت و جایگزینی آن‌ها با چندین گروه نابجای سلول B تمایز یافته و حافظه‌ای که در مجموع مقادیر پایین‌تری از CD21 را بیان می‌کنند، و بیان افزایش‌یافته و سریع‌تر نشانگرهای فعال‌سازی یا گیرنده‌های مهاری مرتبط با کاهش عملکرد. سلول‌های B بالغ‌تر و فعال‌شده‌تر عامل افزایش ترشح ایمونوگلوبولین‌ها و افزایش استعداد به آپوپتوز با واسطه‌ی Fas هستند؛ در بیماری پیشرفته ظهور سلول‌های B نابالغ همراه با لنفوپنی سلول‌های CD4+ T می‌شود. علی‌رغم فرکانس افزایش یافته سلول‌های B و سلول‌های CD4+ TFH مرکز زایا، که هر دو برای ایمنی هومورال مؤثر لازم می‌باشند، تعاملات هم خانواده سلول CD4+ T سلول B در بافت‌های لنفوئید در افراد آلوده به HIV خصوصاً کسانی که ویرمی پایدار دارند، غیرطبیعی است. در داخل بدن، حالت فعال شده غیرطبیعی سلول‌های B، خود را به صورت هیبرگاماگلوبولینمی و وجود کمپلکس‌های ایمنی در گردش که به سلول‌های B متصل می‌شوند و ظرفیت آنها برای پاسخ‌دهی به تحریک بیشتر را محدود می‌نمایند، نشان می‌دهد. افراد آلوده به HIV به ایمن‌سازی اولیه و ثانویه با آنتی‌ژن‌های پروتئینی و پلی‌ساکاریدی پاسخ ضعیفی نشان می‌دهند. استفاده از واکسن آنفلوانزا نشان داده است که در افراد آلوده به HIV، بخصوص افرادی که ویرمی HIV بالایی دارند، نقشی در سلول‌های B حافظه‌ای وجود دارد. شواهدی دال بر وجود زیرگروه‌های غیرعادی سلول‌های B که یا به شدت مستعد آپوپتوزاند یا علائم اختلال عملکرد را نشان می‌دهند، در پاسخ به آنتی‌ژن‌های HIV یا غیر HIV در افراد مبتلا به عفونت به خصوص آنهایی که ویرمی دارند، وجود دارند. این اختلالات سلول B، احتمالاً تا حدودی مسئول پاسخ نامناسب هومورال به HIV و همچنین کاهش پاسخ به واکسیناسیون و افزایش بعضی عفونت‌های باکتریایی معین در بیماری HIV پیشرفته در بزرگسالان است. همین‌طور آنها احتمالاً به بی‌کفایتی دفاع‌های میزبان علیه عفونت‌های باکتریایی که در افزایش ابتلا و مرگومیر کودکان آلوده به HIV نقش ایفا می‌کنند، کمک می‌نمایند. تعداد مطلق سلول‌های B در گردش ممکن است در عفونت HIV کاهش پیدا کند؛ این پدیده ناشی از افزایش آپوپتوز القا شده توسط فعال‌سازی و احتمالاً تا حدودی به دلیل توزیع مجدد سلول‌ها به خارج از گردش خون و به داخل بافت‌های لنفاوی رخ می‌دهد، پدیده‌هایی که با پیش رفتن همانندسازی ویروسی مرتبط‌اند.

سلول‌های دندریتیک (DCs) و لانگرهانس DCها

سلول‌های لانگرهانس به‌طور مولد به HIV آلوده نیستند، که تا حدودی به دلیل بیان فاکتورهای محدودکننده میزبان از جمله APOBEC3G و SAMHD1 توسط آنها است (بالا را ببینید). با این حال، به‌نظر می‌رسد که آنها نقش مهمی در آغاز عفونت HIV از طریق توانایی HIV برای اتصال به گیرنده‌های لکتین نوع C سطح سلول خصوصاً DC-SIGN (بالا را ببینید) و لانگرین داشته باشند. با این حال، هنگامی که لانگرین یک سد میزبانی برای همانندسازی توسط ورود غیرمعمول HIV به اجزای اسیدی برای تخریب به وجود می‌آورد، DC-SIGN و ویروس HIV را در اجزای اندوزومی اولیه حفظ می‌کند. این مورد اجازه ارائه کارآمد ویروس دست نخورده به اهداف سلول $CD4^+ T$ که آلوده شده‌اند را می‌دهد؛ مجموعه‌هایی از سلول‌های آلوده $CD4^+ T$ و سلول‌های دندریتیک، ریزمحیط مطلوبی را برای همانندسازی ویروس به وجود می‌آورند. علاوه بر این pDCها مقادیر عظیمی از $INF-\alpha$ را در پاسخ به عفونت‌های ویروسی آزاد می‌کنند و همین‌طور نقش مهمی در حس ذاتی HIV حین مرحله اولیه عفونت بازی می‌کنند. از طریق مکانیسم‌هایی که هنوز شناخته شده نیستند، شمار این mDCها و pDCهای در جریان، در عفونت HIV کاهش می‌یابند. اگرچه مطالعات متعددی افزایش جذب بافت لنفوئید DCها مرتبط با هیپرپلازی لنفوئید و التهاب را نشان داده‌اند. mDCها نیز در آغاز ایمنی اکسایبی در گره‌های لنفاوی درناژ کننده از طریق ارائه آنتی‌ژن به سلول‌های T و B و همچنین ترشح سیتوکین‌هایی مثل IL-12، IL-15 و IL-18 که سایر سلول‌های ایمنی را فعال می‌کنند درگیر هستند، اگرچه این اعمال در عفونت HIV مختل هستند.

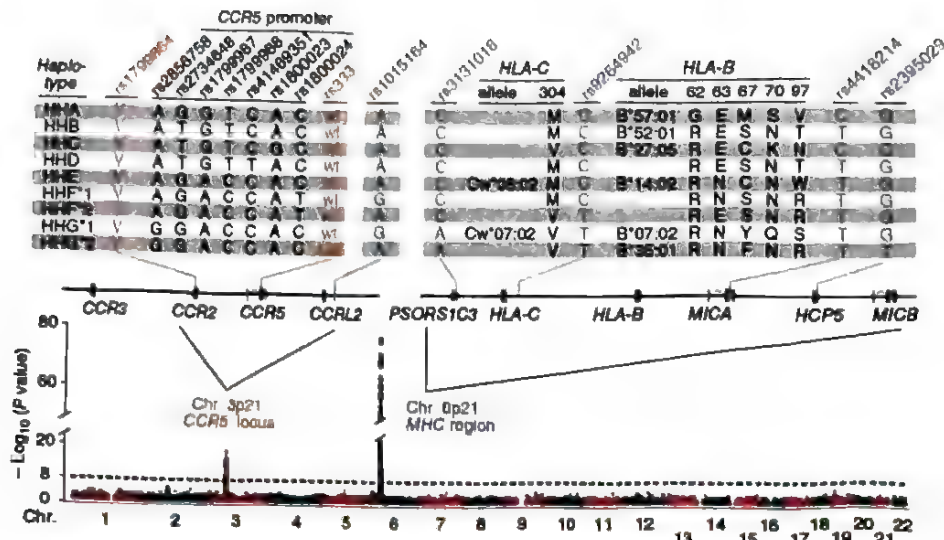
سلول‌های قاتل طبیعی (NK) و سلول‌های لنفوئید

ذاتی سلول‌های NK نشان‌دهنده عضو اولیه سلول‌های لنفوئید ذاتی (ILCs) هستند که در مجموع هومئوستاز بافتی و نظارت ایمنی علیه سلول‌های آلوده به ویروس، برخی از سلول‌های توموری، و سلول‌های آلوزنیک را فراهم می‌کنند (فصل ۳۴۹). اطلاعات قانع‌کننده‌ای وجود ندارد که HIV به‌طور قابل ملاحظه‌ای سلول‌های NKی داخل بدن را آلوده می‌کند، اما ناهنجاری‌های عملکردی سلول‌های NK در سراسر سیر بیماری HIV مشاهده شده است و شدت این ناهنجاری‌ها با پیشرفت بیماری افزایش پیدا می‌کند. سلول‌های NK بخشی از سیستم ایمنی ذاتی هستند و از طریق کشتن مستقیم سلول‌های آلوده و ترشح کموکین‌ها و سایتوکاین‌های ضدویروس عمل می‌کنند. در اوایل عفونت HIV، فعال شدن سلول‌های NK افزایش می‌یابد و

توانایی آنها در ترشح $IFN-\gamma$ با وجود کاهش بارز عملکرد سایتوتوکسیک آنها در نتیجه بلوغ تغییر یافته، حفظ می‌شود. در طی عفونت HIV مزمن هم توانایی سایتوتوکسیکی NKها و هم ترشح سایتوکاین آنها مختل می‌شود. سلول‌های هدف آلوده به HIV، B و HLA-A را کاهش می‌دهند اما در مولکول‌های D و HLA-C تغییری حاصل نمی‌شود. این پدیده تا حدودی توضیح‌دهنده ناتوانی نسبی سلول‌های NK در کشتن سلول‌های هدف آلوده به HIV می‌باشد. با این حال اختلالات سلول NK، خصوصاً در بیماران با سطوح بالای تکثیر ویروس، با توسعه‌ی «آنرژیک» زیرگروه $CD56^+/CD16^+$ سلول NK همراه است. این زیرگروه غیرطبیعی از سلول‌های NK، افزایش بروز گیرنده‌های مهاری سلول‌های (iNKR) NK و کاهش چشمگیر بروز گیرنده‌های طبیعی سمیت سلولی (NCRs) و نیز نقص قابل ملاحظه فعالیت لیتیک را نشان می‌دهند. عرضه بیش از حد این زیرگروه غیرطبیعی سلول‌های NK تا حدی عملکرد مختل سلول‌های NK را در افراد آلوده به HIV توضیح می‌دهد و احتمالاً حین عفونت اولیه شروع می‌شود. بیان نسبی iNKR و NCRs - همچنین لیگاندهای آنها که شامل مولکول‌های کلاس I HLA می‌باشد - بر اعمال ضدویروسی مرتبط با سلول‌های NK شامل کشتن مستقیم و ADCC اثر دارد. پلی‌مورفیسم در آل‌های iNKR و NCR با عواقب بیماری HIV-1 مرتبط شده است و اندیکاسیون‌هایی وجود دارد که کنترل زودهنگام HIV ممکن است با پاسخ‌های سایتوتوکسیک با واسطه سلول NK، میانجی‌گری شود. سلول‌های NK نیز ممکن است به عنوان منابع عوامل محلول مهاری HIV شامل کموکین‌های CC مثل $MIP-1\alpha$ (CCL3)، $MIP-1\beta$ (CCL4) و RANTES (CCL5) عمل نمایند. در نهایت هم سیتوکین‌های التهابی و هم تغییرات در GALT افراد آلوده به HIV، سلول‌های NK و سایر ILCها را مختل می‌نماید.

■ عوامل ژنتیکی در پاتوژنز HIV-1 و AIDS

رویکردهای ژنی انتخابی و مطالعات ارتباطات ژنی گسترده (GWAS) بیانگر پلی‌مورفیسم‌هایی در ژن‌های میزبان هستند که منجر به تفاوت بین فردی در (۱) خطر کسب HIV، (۲) سطح ثابت HIV که به زودی پس از عفونت حاصل می‌شود (نقطه‌ی تنظیم ویرولوژیک)، (۳) میزانی که با آن سرعت، بیماران درمان نشده‌ی آلوده به عفونت HIV به سمت ایدز پیشرفت می‌کنند که به‌صورت شمارش سلول $CD4^+ T$ که کمتر از ۲۰۰ سلول در میلی‌متر مکعب می‌باشد و/یا ایجاد بیماری‌های تعریف‌کننده



شکل ۲۰۲-۲۶ هاپلوسیت‌های موجود در دو ناحیه که تا حد معناداری منجر به آسیب‌پذیری ناحیه که تا حد معناداری منجر به آسیب‌پذیری نسبت به HIV-AIDS می‌شوند. بالا: هاپلوسیت‌ها (چپ: CCR5؛ راست: آل‌های HLA). پایین: نمای شماتیک از نقاط GWAS منتهن. Chr: کروموزوم. نقطه‌چین افقی: آستانه سطح معناداری ژنوم.

هستند؛ هتروزیگوت بودن آل $\Delta 32$ CCR5 با خطر پایین‌تر کسب HIV مرتبط است.

توزیع آل $\Delta 32$ CCR5 وابسته به جمعیت است. تقریباً ۱٪ افراد نژاد اروپایی برای CCR5 $\Delta 32$ هموزیگوت هستند. بسته به منطقه جغرافیایی در اروپا، تا ۱۸٪ افراد برای آل $\Delta 32$ CCR5 هموزیگوت هستند. آل $\Delta 32$ CCR5 در سایر جمعیت‌ها نادر است. عوامل تکاملی منتج به ظهور آل $\Delta 32$ CCR5 در جمعیت‌های اروپایی ناشناخته باقی مانده‌اند و گمان می‌رود همانند طاعون، ثانویه به پاندمی نژادی باشد.

مطالعات بعدی وجود واریانت‌های تک نوکلئوتیدی (SNVs) در پروموتور (منطقه‌ی تنظیم‌کننده) CCR5 را که سطح بیان ژن را تحت تأثیر قرار می‌دهد، شناسایی کردند. آل‌ها کاست‌های خاصی از چندشکلی‌های مرتبط را حمل می‌کنند (هاپلوتایپ)، که این امر شناسایی شده است و تحت عنوان هاپلوگروپ انسانی A تا G^*2 نام‌گذاری شده است. (HHA تا HG^*2) (شکل ۲۰۲-۲۶). پلی‌مورفیسم $\Delta 32$ CCR5 در هاپلوتایپ HG^*2 یافت می‌شود. هاپلوتایپ‌های CCR5 A-D در مقابل $E-G^*2$ به دلیل داشتن GT در مقابل AC در مناطق پلی‌مورفیک rs1799987 و rs1799988 متفاوت هستند (شکل ۲۰۲-۲۶). هاپلوتایپ CCR5 HHA، هاپلوتایپ نژادی است (در شامپانزه یافت شده) و باعث بیان پایین‌تر CCR5 می‌شود، در حالی که هاپلوتایپ CCR5-HHE با بیان بالاتر CCR5 مرتبط است. متیلاسیون DNA یک مکانیسم سیگنال دهنده‌ی اپی‌ژنتیک است که سلول‌ها برای قفل کردن ژن‌ها در وضعیت «خاموش»

ایند، تعریف می‌گردد، (۴) میزان بازسازی ایمنی (مثل شمارش $CD4^+$) حاصل شده و خطر بیماری‌های مرتبط با غیر ایدز پس از آغاز ART سرکوب‌کننده و (۵) واکنش‌های زیان‌آور به داروهای ضدتروویروسی. پلی‌مورفیسم‌های کلیدی که بر این پنج ویژگی اثر می‌گذارند در جدول ۶-۲۰۲ خلاصه شده و تشخیص آنها درک ما از ژن‌های مؤثر بر پاتوژن HIV - ایدز و بازسازی ایمنی مرتبط با ART را گسترش داده است. از همه جالب‌تر، پلی‌مورفیسم در دو منطقه‌ی کروموزومی است، زیرا تأثیرات پایدار بر کسب HIV، نقطه‌ی تنظیمی ویرولوژیک، و/یا میزان پیشرفت بیماری HIV دارد: منطقه‌ای در کروموزوم ۳ که شامل کورسپتور HIV ژن کدکننده‌ی گیرنده‌ی کموکین CC5 (CCR5) و MHC^۱ در کروموزوم ۶ است (شکل ۲۰۲-۲۶).

ژنتیک CCR5: از حالت سرپایی تا بر بالین در حالی که مطالعات آزمایشگاهی ثابت کرده‌اند که CCR5 گیرنده‌ی همراه (Co-receptor) اصلی برای ورود HIV-1 به داخل میزبان است، مطالعات ژنتیکی ارتباطی برای برقراری نقش اصلی آن در پاتوژن HIV لازم بودند. مطالعات آزمایشگاهی اولیه نشان داد که حذف 32-bp ($\Delta 32$) در توالی کدکننده‌ی CCR5 منجر به مقاومت نسبت به گونه‌های R5 استفاده‌کننده از CCR5 در HIV می‌شود. آل $\Delta 32$ CCR5 یک پروتئین مختصر شده را کد می‌کند که در سطح سلول بیان نمی‌شود. مطالعات ارتباطی ژنوتیپ - فنوتیپ در کوهورت‌های بزرگ نشان دادند که افراد هموزیگوت برای آل $\Delta 32$ CCR5 ($\Delta 32/\Delta 32$) فاقد بیان سطحی CCR5 بوده و بسیار به کسب عفونت HIV مقاوم

استفاده می‌کنند و پلی‌مورفیسم‌های هاپلوتایپ‌های CCR5 ممکن است واسطه‌ای برای تأثیرات آنها با تأثیر بر سطح متیلاسیون DNA در جایگاه CCR5 باشد. هاپلوتایپ‌های CCR5-HHA و CCR5-HHE به ترتیب نسبت به دمتیلاسیون جایگاه CCR5 که با فعال‌سازی سلول T القا شده، حساس‌تر و مقاوم‌تر هستند.

در جمعیت جهان HHE و HHC هاپلوتایپ‌های شایع هستند، در حالی که هاپلوتایپ HHA نیاکانی در افرادی با نژاد آفریقایی شایع‌تر است. ارتباطات هاپلوتایپ‌های CCR5 با کسب HIV و/یا سیر بیماری HIV قویاً متناسب با تأثیرات آنها بر بیان ژن CCR5 است. برای مثال، هموزیگوسیتی هاپلوتایپ CCR5-HHE همراه با افزایش ریسک کسب HIV، پیشرفت سریع به سمت ایدز و کاهش بهبودی ایمنی است در حالی که بیمار ART دریافت می‌کند. هاپلوتایپ HHA با پیشرفت کندتر بیماری در جمعیت‌های آفریقایی همراه است و حدس زده می‌شود که دلیل پایه‌ای است برای این موضوع که شامپانزه‌ها (که همگی هاپلوتایپ CCR5 HHA نژادی دارند) که به‌طور طبیعی با ویروس نقص ایمنی simian (SIV) آلوده می‌شوند، ممکن است در برابر پیشرفت بیماری مقاومت کنند. جفت شدن هاپلوتایپ‌های HHC و HHG*2 دارنده‌ی $\Delta 32$ CCR5 (ژنوتیپ HHC/HHG*2) با خطر کمتر کسب عفونت HIV و سرعت پایین‌تر پیشرفت بیماری HIV همراه است، در حالی که جفت شدن هاپلوتایپ HHE با هاپلوتایپ HHG*2 با تأثیرات متضاد همراه است. هاپلوتایپ HHF*2 دارای CCR2-64I با دوره بیماری کندتر HIV مرتبط است.

در راستای این تغییرات ژنتیکی، نشان داده شده که پلی‌مورفیسم در ژن‌های کدکننده‌ی لیگاند‌های CCR5 مرتبط با حساسیت متغیر HIV و سرعت پیشرفت بیماری است. مثال‌ها عبارت‌اند از تغییرات تعداد کپی‌های CCL3L1 و SNVs در CCL5. کل این مطالعات نقش محوری CCR5 و لیگاندی آن در بیماری‌زایی و احتمالاً بهبود ایمنی ایدز - HIV را نشان داد.

این اکتشاف که ژنوتیپ $\Delta 32/\Delta 32$ CCR5 با مقاومت قوی در برابر عفونت HIV همراه است، و این واقعیت که افراد غیر عفونی شده‌ای که این ژنوتیپ را داشتند، ایمنی‌شان ناقص به نظر نمی‌رسید، سبب توسعه‌ی دو نوع درمان جدید شد. نخست، سبب توسعه‌ی کلاس جدیدی از درمان‌های تأیید شده توسط FDA آمریکا به نام مهارکننده‌های ورود (مانند ماراویروک) شد، که این دارو تعاملات بین CCR5 و پوشش HIV را مهار می‌کند.

دوم، سبب ارزیابی درمان‌های سلولی آزمایشی جدید شد. یک بیمار دارای HIV که لوکمی میلوئیدی حاد داشت، تحت پیوند سلول‌های بنیادی آلونژیک از یک فرد با HLA سازگار قرار گرفت، که فرد دهنده‌ی پیوند به علت ژنوتیپ $\Delta 32/\Delta 32$ فاقد بیان CCR5 بود. از آن زمان تاکنون (۱۳ سال) هیچ شواهدی از عفونت HIV-1 در فرد گیرنده‌ی پیوند دیده نشده است؛ بیمار نهایتاً به دلیل عود لوکمی فوت نمود. این مشاهده سبب اثبات مفهوم در درمان HIV (cure) شد و موجب توسعه‌ی درمان‌های سلولی جدید بیشتر شد که شامل پیوند سلول‌های CD4+ T اتولوگی بودند که ژن CCR5 آنها در خارج از بدن با استفاده از فرآیندهای اصلاح ژنی جدید غیرفعال شده بود. استراتژی‌های سلولی مشابه، موفقیت مختلطی داشتند که اساساً به دلیل مخزن ویروسی نهفته در بافت‌های مختلف بود.

اکتشاف آلل‌های HLA کلاس I که سبب کنترل ویرولوژیکی عفونت HIV می‌شوند همراهی قوی‌ای بین گوناگونی‌های موجود در ژن HLA-B و نتایج محافظت‌کننده (مانند آلل‌های HLA-B*57 و HLA-B*27-) یا مضر (مانند آلل HLA-B*35) در طول عفونت HIV وجود دارد. داشتن آلل‌های HLA-B*57 و HLA-B*27 یا HLA-B*35 سبب پیشرفت آهسته‌تر بیماری می‌شود. تأثیرات مفید این آلل‌ها احتمالاً به علت همراهی قوی آنها با نقطه مجموعه‌ی (set point) ویرولوژیکی پایین‌تر، به علاوه ایمنی سلولی بالاتر در افراد آلوده به HIV است. اثر محافظتی آلل‌های HLA-B*57 و HLA-B*35 در سیر بیماری HIV توسط یافته‌هایی تأیید و تأکید شد که نشان دادند شیوع این آلل‌ها در افرادی که به طور طولانی مدت بیماری‌شان پیشرفت نکرده بود و کسانی که تکثیر HIV شان را خودبه‌خود کنترل می‌کنند، بالاتر است (کنترل‌کننده‌های ماهر). از سوی دیگر آلل HLA-B*35 با پیشرفت سریع‌تر به سوی AIDS و بار ویروسی بالاتر همراه دانسته شد. شیوع آلل‌های HLA-B در جمعیت‌ها، متفاوت است. HLA-B*57:01 در اروپایی‌ها و HLA-B*57:03 در نژاد آفریقایی‌ال‌های محافظت‌کننده است. در برخی جمعیت‌ها (مانند ژاپنی‌ها) که آلل‌های HLA-B*57/-B*27 وجود ندارد، HLA-B*51 با فنوتیپ محافظت‌کننده، همراه است.

دارا بودن آلل‌های HLA-B حفاظتی با پاسخ‌های قوی‌تر و گسترده‌تر سلول CD8+ T به اپی‌توپ‌های HIV همراه است. مکانیسم‌هایی که سبب اثرات متفاوت آلل‌های HLA-B در سیر بیماری HIV می‌شوند، ممکن است با تفاوت‌هایی مرتبط باشند

جدول ۶-۲۰. عوامل ژنتیکی میزبان که بر پاسخ‌های درمانی HIV/ایدز تأثیر می‌گذارد

ژن ^a	نوع ژنتیکی	مکانیسم‌ها ^b	اثر ژنتیکی ^c
ژن‌های لوکوس MHC			
HLA-B	B*27 و B*57	تغییر تظاهر آنتی‌ژن‌های خاص HIV	پیشرفت کندتر به سمت ایدز، بار ویروسی کمتر
	B*35	محدود کردن معرفی پپتیدهای خاص HIV	پیشرفت سریع‌تر به سمت ایدز، بار ویروسی بالاتر
	HLA-BW4	فراهم کردن لیگاند به منظور فعال سازی KIR	پیشرفت کندتر به سمت ایدز
	B*57:01	تظاهر تغییر یافته آنتی‌ژن‌های خاص HIV (مثل بالا)، فعال سازی احتمالی اختصاصی abacavir سلول‌های CD8+ T تولید کننده سیتوکین در حاملین این ال	پیشرفته آهسته‌تر به سمت ایدز، خطر بالاتر حساسیت بیش از حد مرتبط با abacavir
	ال HLA-B-21M	ال 21M - سطوح بیان HLA-E را تقویت می‌کند، که با بیان بالاتر HLA-A و مهار سلول‌های بیان کننده NKG2A مرتبط است.	ال 21M - با بار ویروسی بالاتر، شمارش کاهش یافته CD4+ و پیشرفت تسریع یافته بیماری مرتبط است.
	B*57:03 حامل ال rs2523608-A	تظاهر تغییر یافته آنتی‌ژن‌های اختصاصی HIV	واریانت بیش از حد بیان شده در کنترل کننده‌های HIV-1 در نژاد افریقایی
ال HLA کلاس I	آل‌های هموزیگوت HLA کلاس I	کاهش تشخیص اپی‌توپ‌های نمایش شده	پیشرفت سریع‌تر به سمت ایدز، افزایش خطر انتقال از مادر به جنین
	آل‌های HLA به اشتراک گذاشته شدهی اهدا کننده - دریافت کننده	پیش تطابق انواع HIV	پیشرفت سریعتر بیماری به سمت ایدز
	آل‌های نادر HLA	تطابق محدود انواع HIV، جهش‌های گریزی کمتر	حفاظت در برابر عفونت HIV
ال HLA کلاس II	آل‌های HLA-DRB1	اختصاصیت پروتئینی پاسخ‌های سلول‌های T CD4+ به پروتئین‌های Gag و Nef در HIV را تحت تأثیر قرار می‌دهد	بار ویروسی کمتر - HLA-DRB1 *15:02 بار ویروسی بیشتر - HLA-DRB1 *03:01
هاپلو تیپ گسترده HLA	3-DQ2(AH8.1-1) A1-B8-DR	افزایش پاسخ‌های پیش‌التهابی، تولید بیشتر TNF- α	پیشرفت سریع‌تر به سمت ایدز
HLA-C	ال (۳۵kb) rs9264942-C بالا دست (HLA-C) در پیوند با rs67384697 -Del	افزایش بیان HLA-C از طریق کاهش اتصال miRNA-148a	کاهش آستانه بار ویروسی

بیماری ناشی از ویروس نقص ایمنی...

جدول ۶-۲۰. عوامل ژنتیکی میزبان که بر پاتوژنز و پاسخ‌های درمانی HIV / ایدز تأثیر می‌گذارد (ادامه)

ژن ^a	نوع ژنتیکی	مکانیسم‌ها ^b	اثر ژنتیکی ^c
	rs5010528-G (1Kb بالا دست HLA-C)	ناشناخته	خطر بالاتر ایجاد حساسیت بیش از حد مرتبط با nevirapine
HCP5	rs2395029-G	پیوستگی نامتعادل با HLA-B*57:01	کاهش بار ویروسی و پیشرفت آهسته‌تر به ایدز
MICA	SNV غیرکدکننده‌ی نزدیک rs4418214-T, MICA	ممکن است ارائه‌ی پپتید HLA-ی کلاس I را تحت تأثیر قرار دهد - اتصال با آلل‌های محافظت‌کننده‌ی HLA-B	در کنترل‌کنندگان HIV-1 زیاده‌تر است
PSORS1C3	rs3131018-A	ممکن است ارائه‌ی پپتید HLA-ی کلاس I را تحت تأثیر قرار دهد	در کنترل‌کنندگان HIV-1 زیاده‌تر است
ZNRD1	rs9261174-C	تداخل احتمالی در روند رونویسی HIV بیان ZNRD-1 را متأثر می‌کند	پیشرفت آهسته‌تر بیماری به سمت ایدز

گیرنده‌های کسوکین‌ها

CCR5	حذف 32-bp:rs333 باز در (Δ32) که در افراد نژاد اروپایی یافت می‌شود	پروتئین CCR5 کوتاه‌شده؛ کاهش فعالیت کورسپتور سویه RSHIV	Δ32/Δ32 سویه CCR5-null با مقاومت نسبت به اکتساب عفونت HIV همراه است نوع وحشی / Δ32: پیشرفت آهسته‌تر به سمت ایدز؛ بهبود بهتر سلول CD4+ T طی ART
	آغازگرهای SNV هاپلوتیپ‌ها (HHA تا HHG*2)	تغییر بیان CCR5؛ مثلاً هاپلوتایپ HHE با افزایش بیان CCR5 ارتباط داد.	ژنوتیپ HHE/HHE با افزایش استعداد ابتلا به HIV و پیشرفت سریع‌تر به سمت ایدز همراه است.
	rs1015164 G-A (34kb پایین دست CCR5 و نزدیک به CCRL2)	بیان افزایش یافته Inc RNA RP11 - 24 - 11.2 antisense که با CCR5 همپوشانی دارد (CCR5AS) منجر به بیان افزایش یافته CCR5 می‌شود	الل rs1015164A مرتبط با بارویروسی بالاتر
CCR2	SNV در ORF rs1799864 (64V→I)	پیوستگی با پلی‌مورفیسم آغازگر CCR5	هاپلوتایپ حامل 64I مرتبط با پیشرفت تأخیری به سمت ایدز
CCRL2	SNV rs3204849 در ORF (167 Y→F)	SNV در ارتباط با هاپلوتایپ CCR5	167F مرتبط با پیشرفت تسریع یافته به ایدز و PCP
CXCR6	rs2234358 G→T در 3' UTR	انتقال سلول‌های T موثر و فعال‌سازی سلول‌های NK: گیرنده‌ی فرعی جزئی HIV	در عدم پیشرفت طولانی مدت و کنترل‌کننده‌های ویرمیک نژاد آفریقایی شیوع rs2234358-T کمتر است.

جدول ۶-۲۰. عوامل ژنتیکی میزبان که بر پاتوژنز و پاسخ‌های درمانی HIV/ایدز تأثیر می‌گذارد (ادامه)

ژن ^a	تنوع ژنتیکی	مکانیسم‌ها ^b	اثر ژنتیکی ^c
CX3CR1	SNV ها در ORF rs3732379 (249v→I) و rs3732378 (280T→M)	آل‌های حاصل 24qI و 280M: بیان گیرنده و اتصال به fractalkine که لیگاند CX3CR1 می‌باشد را کاهش می‌دهند.	249I و 280M با پیشرفت سریع‌تر ایدز در نژاد اروپایی همراه هستند
DARC	rs2814778 پروموتور SNV (46T→C) یافت شده در افراد نژاد افریقایی	فقدان بیان DARC (Duffy null)، شمارش پایین نوتروفیل، و سطوح کم‌ترین در گردش تغییر یافته و همچنین اتصال HIV به RBCها و انتقال عفونت HIV-1	46C/C: خطر اکتساب HIV را افزایش داده اما پیشرفت بیماری HIV را آهسته‌تر می‌کند. ویژگی نوتروفیل پائین مرتبط با Duffy-null همراه با افزایش خطر HIV
کمکین‌ها			
CCL3L و CCL4L	شماره کمی ژن CCL3L و CCL4L	تعداد زیاد ژن CCL3L و CCL4L حاوی داپلیکاسیون‌های قطعه‌ای مرتبط با سطوح بالای CCL3L و CCL4L	شمار رونوشت‌های ژنی کمتر از میانگین جمعیت با افزایش استعداد ابتلا به HIV/ایدز و کاهش بهبود سلول CD4+ T در طول ART همراه است.
CCL5	آغازگر SNVs	تغییر بیان ژن	بر استعداد ابتلا به HIV/ایدز تأثیر می‌گذارد.
CCL2	rs1024611 آغازگر SNV (-2578T→G)	آل -2578G: افزایش بیان CCL2 و به کارگیری منوسیت	-2578G/G با افزایش خطر دمانس ناشی از HIV-1 و شروع سریع‌تر ایدز همراه است.
CXCL12	rs7919208 پروموتور SNV (G→A)	rs7919208A یک محل اتصال فاکتور رونویسی جدید را ایجاد می‌کند که با افزایش بیان CXCL12 مرتبط است.	rs7919208A با استعداد بالاتر به لنفوم غیرهوجکین مرتبط با HIV همراه است.
سیتوکین‌ها			
IL-6	rs1800795 آغازگر SNV (-174G→C)	-174G/G با افزایش سطوح IL-6 و CRP همراه است.	-174G/G - با خطر بالای ایجاد KS و بهبود متغیر سلول‌های CD4+ T طی ART مرتبط است.
IL-7RA	rs6897932 کدکننده SNV (244T→I)	244I/I مرتبط با افزایش ترنس داکشن سیگنال و پرولیفراسیون در پاسخ به IL-7	244I/I مرتبط با بهبود سریع‌تر سلول CD4+ T طی ART
IL-10	rs1800872 آغازگر SNV (-592C → A)	-592A با کاهش مقادیر IL-10 مرتبط است	-592A - با خطر افزایش یافته عفونت HIV و میزان پیشرفت ایدز مرتبط است

جدول ۶-۲۰. عوامل ژنتیکی میزبان که بر پاتوژنز و پاسخ‌های درمانی HIV/ایدز تأثیر می‌گذارد (ادامه)

ژن	تنوع ژنتیکی	مکانیسم‌ها ^a	اثر ژنتیکی ^c
ژن‌آدریم مطابق‌بازده‌کننده دارو			
CYP2B6	واریانت‌های متعدد (مثل [516G→T] rs3745274 یا همان (CYP2B6*6	واریانت‌های CYP2B6 بر فعالیت آنزیم اثر می‌گذارند	516T/T با خطر بالاتر واکنش‌های زیان‌آور به efavirenz مرتبط است.
ژن‌های ایمنی ذاتی			
MBL	الل‌های تعریف شده توسط سه SNV کدکننده آل X (آغازگر SNV-221)	غلظت پایین پلاسمایی و تفاوت‌های ساختاری پروتئین MBL کاهش سطوح پروتئین MBL	پیشرفت آهسته به ایدز با هتروزیگوت بودن برای SNV کدکننده در ژنوتیپ X/X، پیشرفت به ایدز را سریع‌تر می‌کند
APOBEC-3G	ORF SNV rs8177832 (186H→R)	کاهش فعالیت ضد HIV-1	186R با شروع سریع ایدز در نژاد آفریقایی مرتبط است
APOBEC-3F	هاپلوتایپ تگ شده با rs2076101 در (231 I→V), ORF	واریانت 231V ممکن است بر تجزیه شدن APOBEC-3F با واسطه vif موثر باشد	231V مرتبط با بارویروسی پایین‌تر، پیشرفت آهسته‌تر به سمت ایدز و PCP
TLR7	rs179008 (32A→T) ORF SNV بر روی کروموزوم X	کارایی ترجمه پایین‌تر TLR7 mRNA و اختلال تولید IFN-α وابسته به TLR7	rs179008-T مرتبط با بارویروسی و HIV-1 DNA مرتبط با سلول پایین‌تر در زنان
PARD3B	rs11884476 نزدیک اگزون ۲۰ (C → G)	تعامل مستقیم با HIV، انتقال پیام از طریق پروتئین‌های خانواده‌ی SMAD	rs11884476-G مرتبط با پیشرفت آهسته‌تر به سمت AIDS
IFNL4	rs368234815 جهش Frameshift (TT→ΔG)	پلی‌مورفیسم در ژن IFNL4 در ارتباط با واریانت IFNL3 این هاپلوتایپ بر سطوح IFNL3 تأثیر می‌گذارد.	rs368234815-ΔG مرتبط با شیوع بالاتر بیماری‌های توصیف‌کننده ایدز و احتمالاً افزایش خطر عفونت HIV-1
	rs8099917T→G ناشناخته		rs8099917-G با حساسیت بالاتر به ks مرتبط است.
ژن‌های دیگر			
ApoE	الل E4 تعریف شده با دو SNV کدکننده	ApoE یک مهارکننده القایی HIV-1 در مورد همانندسازی و عفونت‌زایی HIV-1 در ماکروفاژها می‌باشد.	E4-E4 با پیشرفت سریع ایدز و دمانس مرتبط با HIV مرتبط است.
ApoL1/MYH9	چندین هاپلوتایپ خطر نظیر G1	بیان بیش از حد واریانت‌های خطر کلیوی ApoL1 ممکن است مرگ سلول کلیوی را افزایش دهد	افزایش خطر نفروپاتی مرتبط با HIV
RYR3	rs2229116 ORF SNV (A → G)	ناشناخته، تأثیر بالقوه بر انتقال پیام کلسیم و هومئوستاز	rs2229116-G با آترواسکلروز تحت بالینی طی ART مرتبط است

عفونت‌های ناشی از ویروس نقص ایمنی انسانی و سایر رتروویروس‌های انسانی

جدول ۶-۲۰. عوامل ژنتیکی میزبان که بر پاتوژن و پاسخ‌های درمانی HIV / ایدز تأثیر می‌گذارد (ادامه)

ژن ^a	نوع ژنتیکی	مکانیسم‌ها ^b	الوژنتیکی ^c
PROX1	rs17762192-G 36kb بالا دست PROX1	ناشناخته، فرض می‌شود که به علت اثر آن بر بیان PROX1 (تنظیم‌کننده منفی IFN- γ) است	rs17762192-G با کاهش میزان پیشرفت بیماری HIV مرتبط است.
KIR+ HLA	تعامل KIR3DS1 با HLA-Bw4-801le	فعالیت سلول NK که برای حذف سلول‌های آلوده به HIV لازم است، تغییر می‌یابد	با KIR3DS1/ HLA - Bw4 - 801le تأخیر شروع ایدز مرتبط است
	تعامل KIR2DL3 با HLA-C1	کاهش KIR مهارکننده که احتمالاً منجر به افزایش فعالیت سیستم ایمنی می‌شود؛ نقص در کشتن سلول‌های عفونی‌ای که در مرحله کمون هستند بار پروویروسی بالاتر	HLA-C1+ KIR2DL+ با بازیابی بهتر سیستم ایمنی طی ART مرتبط است.
	تعامل KIR3DL1/47V با HLA-B*57:01	واریاسین در یک گیرنده سلول NK ایمنی که به B*57:01 متصل می‌شود، تعدیل کننده اثر حفاظتی B*57:01	افزایش تعداد کپی‌های 47V مرتبط با بارویروسی پایین‌تر در افراد حامل HLA-B*57
LILRB2+ HLA	تعامل با HLA class I LILRB2	تنظیم سلول‌های دندریتیک به وسیله‌ی به کارگیری LILRB2-HLA	کنترل HIV-1
CCL3L1 + CCR5	رونوشت‌های اندک ژنی CCL3L1 همراه با ژنوتیپ‌های مضر CCR5	بیان اندک CCL3L1 و بیان زیاد CCR5	استعداد ابتلا به HIV / ایدز را افزایش داده و بازسازی ایمنی در طول ART را کاهش می‌دهد.

^a ژن‌ها و پلی‌مورفیسم‌های معرفی شده و ^b مکانیسم‌های احتمالی آورده شده‌اند. ^c برخی از این ارتباطات، مختص به جمعیت خاصی بوده و ممکن است اثرات هم‌گروهی خاص را نشان دهند. اکثر ارتباطات از افراد نژاد اروپایی به دست آمده است.

Notes: APOBEC, apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide-like; ApoE, apolipoprotein E; ApoL1, apolipoprotein L1; ART, antiretroviral therapy; CCL, CC ligand; CCL3L, CCL3-like; CCR5, CC chemokine receptor 5; CCR5AS, CCR5 antisense RNA; CCR2L, CC chemokine receptor like 2; CRP, C-reactive protein; CYP2D6, cytochrome P450 family 2 subfamily B member 6; CXCL12, chemokine (C-X-C motif) ligand 12; CXCR4, chemokine (C-X-C motif) receptor 4; CX3CR1, chemokine (C-X3-C motif) receptor 1; DARC, Duffy antigen receptor for chemokines; Del, deletion; HCP5, HLA class I histocompatibility antigen protein 5; HFE, human haplogroup E; HLA, human leukocyte antigen; IFN, interferon; IFNLA, interferon λ 4 gene; IFNL3, interferon λ 3 gene; IL, interleukin; IL-7RA, interleukin 7 receptor- α ; KIR, killer cell immunoglobulin-like receptors; KS, Kaposi sarcoma; LILRB2, leukocyte immunoglobulin-like receptor B2; MBL, mannose-binding lectin; MHC, major histocompatibility complex; MICA, MHC class I polypeptide-related sequence A; MYH9, myosin heavy chain 9; NK, natural killer; ORF, open reading frame; PARD3B, par-3 family cell polarity regulator beta; PCP, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia; PROX1, prospero homeobox 1; PSORS1C3, psoriasis susceptibility 1 candidate 3; RYR3, ryanodine receptor 3; SMAD, mothers against decapentaplegic homolog; SNV, single nucleotide variant; rs#, SNV identification number; TLR7, toll-like receptor 7; TNF- α , tumor necrosis factor α ; UTR, untranslated region; VL, viral load; ZNRD1, zinc ribbon domain containing 1; +, present; -, absent.

Sources: Sunil K. Ahuja, MD, Weijiang He, MD, Reviews for additional information: P An et al: Trends Genet 26:119, 2010; J Fellay: Antivir Ther 14:731, 2009; RA Kaslow et al: J Infect Dis 191:S98, 2005; D van Manen et al: Retrovirology 9:70, 2012; MP Martin et al: Immunol Rev 254:245, 2013; S Limou et al: Front Immunol 4:118, 2013; PJ McLaren et al: Curr Opin HIV AIDS 10:110, 2015; PJ McLaren et al: Proc Natl Acad Sci USA 112:14858, 2015; PJ McLaren, M Carrington: Nat Immunol 18:577, 2015; P An et al: PLoS Genet 12:e1005821, 2016; F Pereyra et al: Science 330:1551, 2016; I Bartha et al: PLoS Comput Biol 13:e1005330, 2017; S Kulkarni et al: Nat Immunol 20:824, 2019; S Le Clerc et al: Front Genet 10:790 2019; V Kalishayan et al: Front Microbiol 11:46 2020; SN Gengas et al: Hum Genet 139:985 2020.

سبب پاسخ‌های ایمنی متفاوت شود که رونویسی ویروسی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در رابطه با همین موضوع، آلل‌های HLA-B که سیر بیماری HIV را تحت تأثیر قرار می‌دهند در جزءهای آمینواسیدیشان در شکاف اتصال به پپتید HLA-B

که در توانایی سلول‌های ارائه‌کننده‌ی آنتی‌ژن برای ارائه اپی‌توپ‌های HIV ایمنی غالب (immunodominant) به لنفوسیت‌های T کمک‌کننده یا سایتوتوکسیک در غالب مولکول‌های MHC کد شده، وجود دارد. این امر ممکن است

متفاوت‌اند و این امر می‌تواند نقش مهمی در کنترل ویروسی ایفا کند.

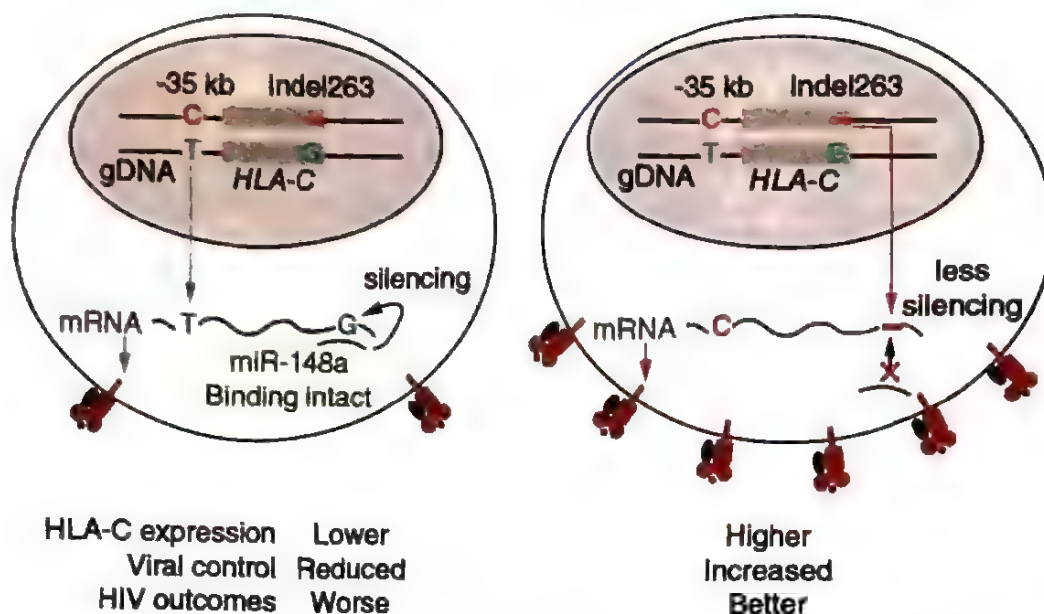
الل HLA-B-21M بر بیان ژن HLA-B اثر نمی‌گذارد؛ با این حال، این الل در ارتباط با هاپلوتیپ‌های HLA-B که مرتبط با بیان بالاتر HLA-A و HLA-E هستند، می‌باشد. سطوح بالاتر HLA-A با کنترل ضعیف‌تر HIV و همچنین بار ویروسی بالاتر، کاهش شمارش سلول CD4+ T و پیشرفت تسریع شده ایدز مرتبط است. HLA-E لیگاند سلول کشنده طبیعی NKG2A (NK) می‌باشد که یک گیرنده مهاری است. به کارگیری NKG2A با HLA-E سلول‌های NK که به‌طور طبیعی حذف کننده‌های قوی سلول‌های آلوده به ویروس هستند را مهار می‌نماید. بنابراین هدف قرار دادن NKG2A ممکن است یک راه درمانی برای HIV ایجاد نماید.

همچنین محققان، تأثیر هاپلوتایپ‌های گسترده‌ی HLA (الل‌های مرتبط) بر روی سیر بیماری HIV را بررسی کرده‌اند. HLA گسترده‌ی نژادی هاپلوتایپ (AH) A/1 به واسطه‌ی حضور الل‌های HLA-A1، HLA-B8 و HLA-DR3 تعریف می‌شود. AH A/1 شایع‌ترین هاپلوتایپ نژادی در افراد نژاد اروپایی (موجود در ۱۰٪ افراد) است و با چندین بیماری اتوایمیون در افراد سرم منفی از نظر HIV همراه است. تصور می‌شود این همراهی‌های AH A/1، به علت بیش پاسخ‌دهندگی ژنتیکی باشد که با تولید TNF- α زیاد و فقدان کمپلمان C4A مشخص می‌شود. داده‌های قوی همه‌گیرشناسی نشان داده‌اند که حمل AH A/1 در افراد سرم مثبت از نظر HIV با کاهش سریع سلول‌های CD4+ T و پیشرفت سریع‌تر به سمت ایجاد AIDS همراهی دارد. تعاملات ژن-ژن بین الل‌های HLA و سایر ژن‌ها (مانند گیرنده‌های شبه ایمونوگلوبولین سلول کشنده) نیز ممکن است سرعت پیشرفت بیماری HIV را تحت تأثیر خویش، قرار بدهد.

پلی‌مورفیسم‌هایی که به وسیله GWAS شناسایی شده که در کنترل ویروسی و پیشرفت بیماری مؤثراند GWAS تغییرات ژنتیکی اضافی که مرتبط با خطر کسب HIV-1 باشند را شناسایی نکرده‌اند، که احتمالاً به دلیل کمبود کوهورت‌های خطر به خوبی مشخص شده می‌باشد که در آن سطح تماس کمی‌سازی شده است. در مقابل، GWAS در مقیاس بزرگ SNV‌هایی را به ویژه در MHC شناسایی کرده‌اند که در میزان بار ویروسی HIV اثر دارند؛ شامل تعداد زیادی از افراد

کنترل‌کننده HIV (شامل کنترل کننده‌های منتخب) که به صورت خودبه‌خودی (بدون ART) تکثیر ویروسی را کنترل می‌کنند. GWAS در افراد دارای HIV در نژاد اروپایی، چهار SNV در ژن‌های موجود در جایگاه‌های ژن HLA کلاس I را شناسایی کرده‌اند که در کنترل ویروسی اثر دارند. این SNV‌ها درون یا حوالی ژن‌های HCP5، HLA-C، MICA و PSORSIC3 قرار دارند (شکل ۲۶-۲۰۲). همان‌طور که در این شکل مشخص است، تشخیص تأثیرات فردی این الل‌ها به علت عدم تعادل ارتباطی دشوار است. اثرات محافظت‌کننده‌ی این SNV‌ها در HCP5 و MICA احتمالاً به علت ارتباط آنها با الل‌های HLA-B که اثرات محافظت‌کننده‌ی آنها شناخته شده است، می‌باشد. الل محافظت‌کننده‌ی HCP5 به طور نامتوزانی با الل HLA-B*57:01 و الل محافظت‌کننده‌ی MICA با HLA-B*57:01 و B*27:05 در ارتباط می‌باشد. SNV HLA-C که اثر محافظتی دارد با بیان بیشتر HLA-C همراهی دارد که با کنترل ویروسی و عواقب بهتر HIV مرتبط است. این SNV حفاظتی (rs9264942;T→C) در 35kb بالا دست ژن HLA-C قرار دارد و در ارتباط قوی عدم تعادل با SNV indel 263 3'-UTR (حذف rs67384697;G→C) می‌باشد و هاپلوتایپ‌های T-G یا حذف C را تولید می‌کند (شکل ۲۷-۲۰۲). miR-148a به منطقه 3'-UTR متصل می‌شود که شامل rs67384697SNV بوده و بیان HLA-C را خاموش می‌کند. اتصال miR-148a به 3'UTR بر روی mRNA رونویسی شده از هاپلوتایپ حذف C- مختل شده است؛ این اختلال با خاموشی کمتر mRNA و بنابراین بیان بیشتر HLA-C سطحی سلول که با عواقب بهتر بیماری HIV مرتبط است، ارتباط دارد (شکل ۲۷-۲۰۲). در مقابل، اتصال miR-148a به 3'-UTR بر mRNA رونویسی شده از هاپلوتایپ T-G، دست‌نخورده می‌باشد؛ این اتصال با خاموشی mRNA همراه است و بنابراین بیان کمتر HLA-C سطحی سلول با عواقب بدتر بیماری HIV مرتبط می‌باشد (شکل ۲۷-۲۰۲). GWAS در افراد نژاد آفریقایی یک SNV (rs2523608) را تشخیص داد که الل HLA-B*57:03 را همراه دارد که ارتباط آن با کنترل HIV-1 و سیر کندتر بیماری شناخته شده است. روی هم رفته، این داده‌های GWAS بر اهمیت واریاسیون‌های محل HLA کلاس I در کنترل همانندسازی ویروس تأکید می‌نمایند.

یک GWAS اخیر پیشنهاد داد که یک SNV (rs1015164G→A) حدود 34kb پایین دست محل CCR5



شکل ۲۷-۲۰۲ ارتباط عدم تعادل بین دو واریانت در محل HLA-C و تأثیر آنها بر اتصال miR-148a به 3' - منطقه ترجمه نشده (UTR). اتصال تغییر یافته miR-148a با سطوح بیان پروتئین HLA-C و به نوبه خود، کنترل ویروس و عواقب بیماری HIV مرتبط است. اثرات مرتبط با هاپلوتایپ‌های T-G (چپ) و C-del (راست) به تصویر کشیده شدند. C-del: حذف C. هاپلوتایپ C - حذف از اتصال mi-148a به 3'-UTR در HLA-C ممانعت به عمل می‌آورد (خاموش کمتر). kb کیلو باز.

میزبان داشته باشند. مدل‌های ریاضی نشان داد که تغییرات ژن‌های میزبان ممکن است حدود ۱۰٪ تغییرپذیری مشاهده شده در بار ویروسی HIV را توضیح دهد، در حالی که تنوع ژنتیکی ویروسی ممکن است ۲۹٪ این تغییرپذیری را توضیح دهد.

همراهی‌های ژنتیکی با موارد خاص مربوط به ایدز و غیرمربوط به ایدز بیماری شریان کاروتید بسیاری از وقایع غیر-ایدز (Non-AIDS) در افراد سرم مثبت از نظر HIV، مواردی هستند که به کهولت سیستم ایمنی نسبت داده می‌شوند و در جمعیت‌های مسن سرم منفی از نظر HIV نیز دیده می‌شوند. SNV عملکردی در ژن گیرنده‌ی ریانودین ۳ (RYS3) پیدا شد که با افزایش خطر ضخیم‌شدگی اینتیمای مدیای کاروتید مشترک (cIMT) همراهی داشت، که این ضخیم‌شدگی نوعی جایگزین برای آترواسکلروز بدون علامت است. مطالعات عملکردی بر روی RYS3 و ایزوفرم‌های آن نشان داده‌اند که نقش مهم این گیرنده‌ها در تنظیم عملکرد اندوتلیال و آتروژنز که از طریق مسیرهای انتقال پیام کلسیم دارند، سبب می‌شوند که این موارد را مکانیسم‌های زیستی قابل قبولی در خصوص همراهی احتمالی SNV در RYS3 و افزایش خطر cIMT در نظر بگیریم.

مرتبط با نقطه تنظیمی بار ویروسی بالاتر (شکل ۲۶-۲۰۲) و شمارش پایین‌تر سلول CD4+ T در افراد با سطح سرمی مثبت از نظر HIV که درمان نشده‌اند، مرتبط است. rs1015164A ژن Inc RNA در نزدیکی ژن CCRL2 را ترسیم می‌کند (شکل ۲۶-۲۰۲). IncRNA از رشته antisense در CCR5 رونویسی شد و بنابراین CCR5AS نام گرفت. ال rs1015164A با بیان بالاتر CCR5AS در سلول‌های CD4+ T مرتبط بود که به نوبه خود با افزایش سطوح mRNA CCR5 همراه بوده است. اگرچه مطرح شده بود که اثر مخرب ال rs1015164A مستقل از اثرات مخرب هاپلوتایپ CCR5-HHE که در بالا ذکر شده می‌باشد به مطالعات بیشتری نیاز است چون ال rs1015164A و هاپلوتایپ CCR5-HHE در درجات بالایی از ارتباط با عدم تعادل قرار دارند.

اغلب مطالعات GWAS در جمعیت‌های اروپایی انجام شده‌اند و تعمیم آن‌ها به سایر جمعیت‌ها را محدود می‌کند. علاوه بر این، GWAS معمولاً برای تشخیص واریانت‌های نادر (شیوع کمتر از ۱٪) مناسب نمی‌باشند. بنابراین رویکردهای توالی‌بخشی نسل بعدی (NGS) پیشنهاد گردیدند تا این واریانت‌های نادر را تشخیص دهند. با این حال یک مطالعه NGS اخیر پیشنهاد می‌دهد که واریانت‌های اگزونی با اندازه‌های با اثر بزرگ نامحتمل است که ارتباط عمده‌ای با کنترل عفونت HIV در

بیماری کلیوی نِفروپاتی همراه HIV-1 (HIVAN) نوعی گلودرولونفریت اسکروزدهنده‌ی کانونی است به علت عفونت مستقیم سلول‌های اپی‌تلیال کلیه به وسیله‌ی HIV به وجود می‌آید. HIVAN در نژاد آفریقایی شایع‌تر است. شواهدی موجود است که نشان می‌دهد، پلی‌مورفیسم در ژن MYH9 و ژن APOL1 مجاور، مؤلفه‌های تعیین‌کننده‌ای برای افزایش استعداد ابتلای نژاد آفریقایی به HIVAN هستند. تأثیر دارا بودن دو آلل خطرناک APOL1، حدود ۳۵٪ از HIVAN‌ها را توضیح می‌دهد. بیان بیش از حد واریانت‌های خطرناک APOL1 ممکن است با افزایش مرگ سلول کلیوی مرتبط باشد.

اختلال عصبی - شناختی همراه با HIV اختلال عصبی - شناختی همراه با HIV (HAND) از طیفی از اشکالات عصبی - شناختی که به علت عفونت HIV هستند، تشکیل می‌شود. گوناگونی‌ها در ژن آپولیپوپروتئین E (ApoE)، همراهی قوی‌ای با بیماری آلزایمر در جمعیت سرم منفی از نظر HIV دارند. در افراد سرم مثبت از نظر HIV، دارا بودن ژنوتیپ E4/E4 با چندین پیامد شناختی، همراهی دارد، از جمله دمانس، نوروپاتی محیطی و نقص در شناخت و حافظه‌ی کلامی فوری و تأخیری. فعالیت و فعال‌سازی ماکروفاژها، نقش کلیدی در ایجاد بسیاری از سندرم‌های HAND بازی می‌کند. واریاسیون در کموکاین‌هایی که نقش تأثیرگذاری در فعالیت و فعال شدن ماکروفاژها دارند، به نام CCL2 (MCP-1) و CCL3 (MIP-1α)، در ریسک ایجاد HAND تأثیراتی ایجاد کرده است. گوناگونی در ژن‌های میتوکندریایی نیز با خطر HAND و AIDS همراه بوده است. یک GWAS پلی‌مورفیسمی در کروموزوم ۱۴ در جایگاه ژنی گیرنده آلفا سلول T شناسایی کرده که ممکن است بر نتایج عصبی شناختی مؤثر باشد.

پنومونی پنوموسیستیس مرتبط با HIV-1 دامینازهای سیتیدین انسانی Apobec3 فاکتورهای درونزاد مقاومت به HIV-1 هستند. به هر حال، HIV-1 یک فاکتور آلوده‌کنندگی ویروسی (vif) را کد می‌کند که پروتئین‌های APOBEC 3 را تجزیه می‌کند. مطالعات ارتباطی بیانگر نقش تغییرات ژنتیکی در خانواده‌ی APOBEC3 در بیماری HIV است. یک هاپلوتایپ شایع مشتق شده از SNV6 در ژن APOBEC3F و نشان‌گذاری شده توسط نوع تغییردهنده‌ی کدون مرتبط است با set point واضحاً پایین‌تر بار ویروسی، میزان پایین‌تر پیشرفت به سمت

ایدز و ایجاد تأخیری پنومونی پنوموسیستیس جیروسی (PCP). علاوه بر این، SNV کدکننده در ژن CCRL2 با پیشرفت سریع به سمت ایدز و ایجاد سریع PCP همراه است.

لنفوم غیرهوچکین (NHL) مرتبط با HIV خطر نسبی ایجاد NHL در افراد سرم مثبت از نظر HIV در مقایسه با جمعیت معمول خیلی بالا است. NHL در حدود ۳۴٪ تمام سرطان‌های تشخیص داده شده در افراد سرم مثبت از نظر HIV تظاهر می‌یابد. GWAS اخیر یک پروموتور SNV در ژن CXCL12 تشخیص داد که با استعداد بیشتر در ایجاد NHL مرتبط با HIV مرتبط بود. اثر این SNV احتمالاً علی‌می‌باشد چون باعث ایجاد محل‌های جدید اتصال عامل رونویسی می‌گردد که بر بیان CXCL12 اثر می‌گذارد.

موارد همراه با عوارض جانبی مربوط به ART آباکاویر، نوعی داروی ضد رتروویروسی مؤثر، با ریسک قابل توجه واکنش‌های افزایش حساسیت (۹-۲٪ موارد) همراه است. به طرز شگفت‌آوری، در حالی که آلل HLA-B*57:01 سبب سیر آهسته‌تر بیماری HIV می‌شود، دارا بودن این آلل با ریسک افزایش‌یافته‌ی واکنش‌های افزایش حساسیت به علت آباکاویر همراه است، که احتمالاً به دلیل فعال‌سازی اختصاصی آباکاویر سلول‌های CD8+ T تولیدکننده سائتوکاین فقط در حاملین HLA-B*57:01 می‌باشد. غربالگری فارماکوژنتیکی برای آلل HLA-B*57:01، پیش از شروع درمان با آباکاویر توصیه می‌شود.

نویزاین^۲ که داروی ضد رتروویروسی است با واکنش‌های افزایش حساسیت در ۱۰-۶٪ بیماران در ارتباط می‌باشد شامل سندرم استیون جانسون (SJS) و نکرولیز توکسیک اپیدرمال (TEN)، rs5010528G که یک پروکسی قوی برای حمل HLA-C*04:01 است که با خطر بالای SJS و TEN حین درمان با نویزاین همراه بوده است. علاوه بر این، efavirenz در بین اولین داروهای ضد رتروویروسی بود که به صورت مشترک در رژیم‌های تک قرصی برای عرضه انبوه در سطح جهانی به کار رفت. چندین واریانت ژنتیکی در آنزیم متابولیزه کننده دارو CYP2B6 با غلظت‌های پلاسمایی بالای efavirenz و افزایش خطر اثرات زیان‌آور عصبی روانی مرتبط بوده است. به عنوان

ویروسی جدا شده از مغز بیشتر گونه‌ها R5 هستند تا X4؛ در این رابطه، افراد آلوده به HIV که از نظر CCR5-Δ32 هتروزیگوت هستند، در مقابل بروز آنسفالوپاتی HIV نسبتاً محافظت شده به نظر می‌رسند. هنگامی که HIV به علت فشار موضعی محیط وارد مغز می‌شود، به تدریج توالی‌های خاصی در ژن‌های tat، enV و LTR را توسعه می‌دهد. این توالی‌های متحصربه‌فرد با نقص عملکرد عصبی - شناختی همراه دانسته شده‌اند؛ اگرچه رابطه علت و معلولی آنها روشن نیست (پایین را ببینید).

افراد آلوده به HIV ممکن است به ضایعات ماده سفید و همچنین تخریب نورون‌ها دچار شوند. ضایعات ماده سفید به علت آسیب آکسونی و گسسته شدن سد خونی مغزی است و علت آن دیمیلینه شدن نیست. با توجه به فقدان شواهد مبنی بر ابتلای نورون‌ها به عفونت HIV تصور می‌شود که اثرات با واسطه HIV بر نورون‌ها در بر گیرنده مسیرهای غیرمستقیم است که از طریق آنها پروتئین‌های ویروسی، مخصوصاً gp120 و Tat، سبب تحریک رها سازی نوروتوکسین‌های درون‌زاد از ماکروفاژها و تا حدود کمتری از آستروسیت‌ها می‌شوند. به علاوه، معلوم شده است که Nef و Tat که هر دو متعلق به HIV-1 هستند می‌توانند سبب القای کموتاکسی لکوسیت‌ها از جمله منوسیت‌ها به CNS شوند. نوروتوکسین‌ها می‌توانند به عنوان پی‌آمد عفونت و / یا فعال شدن ایمنی از منوسیت‌ها آزاد شوند. گزارش شده است که فاکتورهای نوروتوکسیک مشتق از منوسیت سبب کشته شدن نورون‌ها از طریق انوعی از مکانیسم‌ها از جمله فعال سازی گیرنده N-متیل -D-آسپاراتات (NMDA) و القای استرس اکسیداتیو می‌شوند. همچنین gp120 HIV رها شده از منوسیت‌های آلوده به ویروس می‌تواند از طریق مقابله با عملکرد پپتید روده‌ای محرک عروق (VIP)، از راه بالا بردن سطح کلسیم داخل سلولی، و از طریق کاهش سطح فاکتور رشد عصبی در قشر مغز، سمیت عصبی ایجاد کند. انواع مختلفی از سیتوکین‌های مشتق از منوسیت می‌توانند به طور مستقیم یا غیرمستقیم در اثرات نوروتوکسیک عفونت HIV سهیم باشند؛ اینها عبارت‌اند از $TNF-\alpha$ ، IL-1، IL-6، $TGF-\beta$ ، $IFN-\gamma$ ، فاکتور فعال‌کننده پلاکت، و اندوتلین. همچنین معلوم شده است که از میان کموکین‌های CC، افزایش سطوح پروتئین ۱ کموتاکتیک منوسیت (MCP-1 یا CCL-2) در مغز و CSF بیشترین همراهی و ارتباط را با بروز و شدت آنسفالوپاتی HIV در بیماران درمان نشده با ART دارد. به علاوه، عفونت و/یا فعال شدن سلول‌های رده منوسیت می‌تواند منجر به افزایش

مثال هموزیگوت بودن برای یکی از چنین واریانت‌هایی، rs3745274T/T خطر واکنش‌های زیان‌آور به efavirenz را تا ۵ برابر افزایش می‌دهد و این ژنوتیپ خطر در افریقایی‌های (۱۳/۷٪) خیلی شایع‌تر از اروپایی‌ها می‌باشد (۵/۶٪).

■ نوروپاتوژنز در بیماری HIV

با وجود کاهش چشمگیر در بروز اشکال شدید آنسفالوپاتی HIV در بین افراد دارای دستیابی به درمان در دوره ART مؤثر، افراد آلوده به HIV هنوز ممکن است اشکال خفیف‌تر اختلالات عصبی - شناختی را علی‌رغم درمان بسنده‌ی ART تجربه کنند. فاکتورهایی که در کاهش وضعیت عصبی - شناختی دخیل‌اند، عبارتند از: عدم کنترل کامل تکثیر HIV در مغز، تولید پروتئین‌های HIV که ممکن است نوروتوکسیک باشند، تعداد بسیار اندک سلول‌های $CD4+ T$ ، فعال بودن مزمن سیستم ایمنی، هم‌ابتلائی‌هایی نظیر سوءاستفاده از مواد مخدر، بیماری میکروواسکولار، سن بالاتر و دیابت، و نوروتوکسیسیته بالقوه‌ی برخی از داروهای ضد رتروویروسی. ویروس HIV در مغز و مایع CSF افراد مبتلا، صرف‌نظر از اینکه به ناهنجاری‌های عصبی - روانی مبتلا باشند یا نه، نشان داده شده است. برخلاف بافت‌های لنفوییدی، در مغز لنفوسیت‌های مقیم وجود ندارد. انواع اصلی سلول‌هایی که در داخل بدن در مغز آلوده می‌شوند عبارت‌اند از سلول‌های میکروگلیال و ماکروفاژهای اطراف عروق که گاهی اوقات می‌توانند سن‌سیشیا را تشکیل دهند که منجر به ایجاد سلول‌های غول آسای چند هسته‌ای می‌گردد؛ همچنین سطح پایینی از تکثیر ویروس در آستروسیت‌های اطراف عروقی دیده می‌شود. منوسیت‌هایی که قبلاً در خون آلوده شده‌اند می‌توانند به مغز مهاجرت کنند و در آنجا به صورت ماکروفاژ باقی بمانند، و یا ماکروفاژها می‌توانند مستقیماً در مغز آلوده شوند. مکانیسم دقیق ورود HIV به مغز معلوم نیست؛ با این حال تصور می‌شود که این مکانیسم لاقل تا حدودی با توانایی ماکروفاژهای دارای فعالیت ایمنی و آلوده به ویروس در القای مولکول‌های چسبندگی نظیر سلکتین E و مولکول 1 چسبندگی سلولی عروقی (VCAM-1) در اندوتلیوم مغز ارتباط داشته باشد. مطالعات دیگری نشان داده‌اند که gp120 ویروس HIV بروز مولکول 1 چسبندگی بین سلولی (ICAM-1) در سلول‌های گلیال را تقویت می‌کند و پروتئین $HIVTa+$ می‌تواند اتصالات محکم سلول‌های اندوتلیال مغز را منقطع نماید تا ورود سلول‌های آلوده به HIV به CNS را تسهیل کند. نمونه‌های

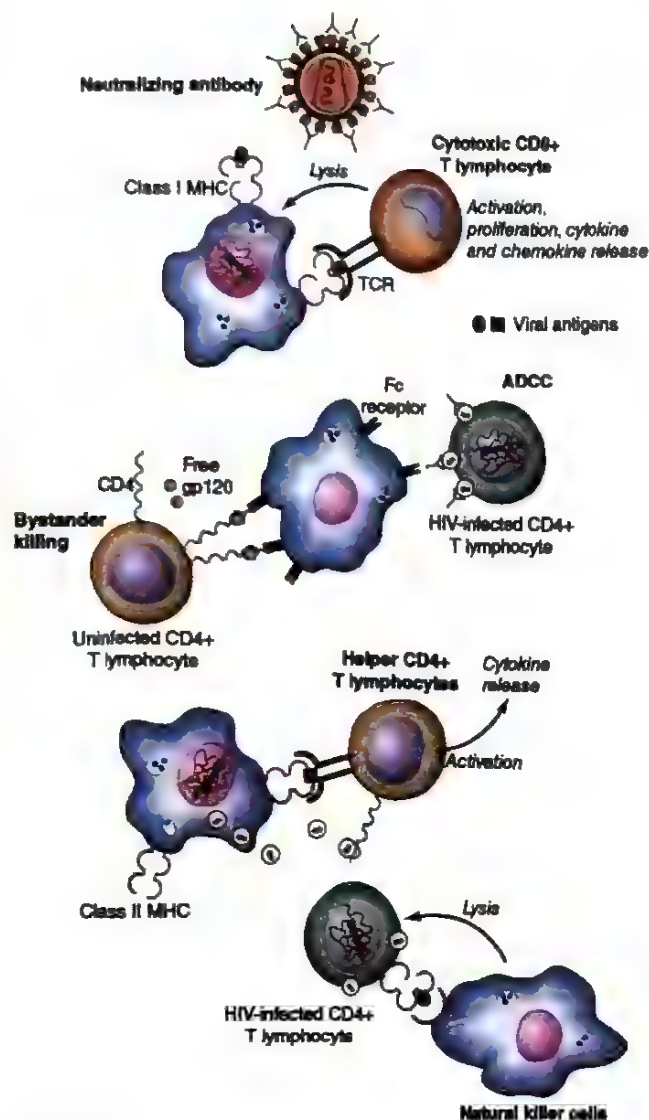
■ پاتوژن سارکوم کاپوزی

لااقل چهار شکل اپیدمیولوژیک مجزا از سارکوم کاپوزی (KS) وجود دارد: (۱) شکل کلاسیک که در مردان مسن تر و عمدتاً در افراد یهودی تبار اروپای شرقی یا مدیترانه رخ می‌دهد و هیچ عاملی که در بروز آن مؤثر باشد شناخته نشده است؛ (۲) شکل آفریقایی استوایی که در تمام سنین رخ می‌دهد و هیچ عامل آشکار ساز شناخته شده‌ای ندارد؛ (۳) شکل مرتبط با پیوند اعضا و حالت سرکوب ایمنی در مانزاد همراه با آن؛ و (۴) شکل مرتبط با عفونت HIV-1. در دو شکل آخر، KS یک بیماری فرصت طلب است؛ در افراد آلوده به HIV، برخلاف عفونت‌های فرصت طلب معمول، وقوع آن دقیقاً با میزان کاهش تعداد سلول‌های CD4+ T مرتبط نیست. پاتوژن KS پیچیده است؛ اساساً KS یک بیماری مزایده عروقی (آنژیوپرولیفراتیو) است که لااقل در مراحل اولیه، یک سارکوم نئوپلاستیک حقیقی محسوب نمی‌شود. این بیماری، تظاهراتی از تکثیر بیش از حد سلول‌های دوکی است که معتقدند منشأ عروقی دارند و ویژگی‌های مشترکی با سلول‌های عضله صاف و سلول‌های اندوتلیال در آنها دیده می‌شود. بروز KS در بیماری HIV به تعامل متقابل عوامل مختلفی بستگی دارد، از جمله خود HIV-1، ویروس هرپس انسانی 8 (HHV-8)، فعال شدن ایمنی، و ترشح سیتوکین‌ها. تعدادی از مطالعات اپیدمیولوژیک و ویرولوژیک به روشنی ارتباط HHV-8 (که به آن هرپس ویروس مرتبط با سارکوم کاپوزی یا KSHV نیز گفته می‌شود) با سارکوم کاپوزی را نشان داده‌اند، و این ارتباط نه فقط در افراد آلوده به HIV، بلکه در مبتلایان به سایر شکلهای KS نیز وجود دارد. HHV-8 یک هرپس ویروس گاما و مرتبط با EBV و هرپس ویروس سائیمیری (saimiri) است. این ویروس یک ماده مشابه IL-6 انسان را کدگذاری می‌کند و علاوه بر KS، در پاتوژن لنفوم حفره‌های بدن، میلوم مولتیپل و گاموپاتی منوکلونال با اهمیت نامعلوم نیز مؤثر شناخته شده است. توالی‌های HHV-8 در تمامی ضایعات KS یافت می‌شوند و بیماران مبتلا به KS تقریباً همگی از نظر HHV-8 سرم مثبت هستند. توالی‌های DNA ویروس HHV-8 را می‌توان در سلول‌های B ۵۰-۳۰٪ از بیماران مبتلا به KS و ۷٪ از بیماران مبتلا به AIDS و بدون KS بالینی آشکار پیدا کرد.

بین ۱-۲٪ از افراد واجد شرایط اهدای خون دارای آنتی‌بادی‌های ضد HHV-8 هستند، در حالی که میزان شیوع حالت سرم مثبت برای HHV-8 در مردان آلوده به HIV

تولید ایکوزانوئیدها، اکسید نیتریک، و کینولینیک اسید، اسید امینه‌های محرک مثل IL-۱ - سیستئین و گلوتامین، آراشیدونیک اسید، عامل فعال‌کننده پلاکتی، رادیکال‌های آزاد، TNF- α و TGF- β شود که ممکن است در ایجاد سمیت عصبی نقش داشته باشد. آستروسیت‌ها می‌توانند نقش‌های متعددی در نوروپاتوژن HIV بازی کنند. آستروسیتوز یا گلیوزیس واکنشی در مغز افراد آلوده به HIV مشاهده شده است، و معلوم شده است که TNF- α و IL-6 سبب القای تکثیر آستروسیت‌ها می‌شوند. علاوه بر این، IL-6 مشتق از آستروسیت می‌تواند سبب القای بروز HIV در سلول‌های آلوده در محیط آزمایش شود. همچنین احتمالاً آستروسیت‌ها می‌توانند نوروتوکسین‌های تولید شده توسط ماکروفاژ را کاهش دهند. شواهد آسیب عصبی می‌توانند توسط اندازه‌گیری سطوح نوروفیلانمان در CSF نشان داده شوند. درمان با ART موجب بهبود تظاهرات عصبی - روانی و کاهش این سایتوکاین‌ها در CSF می‌شود، که این امر گویای این است که این سایتوکاین یا به وسیله‌ی ویروس و یا تولیدات آن، ساخته می‌شود. با این حال، حتی در بیماران با ART طولانی‌مدت، ممکن است شواهدی از لنفوسیت‌های فعال‌شده‌ی پایدار در CSF وجود داشته باشد. معلوم نیست که این لنفوسیت‌ها در آسیب نوروئی در مغز شرکت دارند، یا اینکه به جهت کنترل مخزن ویروسی CNS ضروری هستند. با این حال، برخی افراد ممکن است به دلیل واکنش IRIS دچار انسفالیت تحت حاد شوند (به ادامه مطلب مراجعه کنید). این مسأله اغلب هفته‌ها یا چند ماه بعد از آغاز ART در افراد با شمارش پایین سلول CD4+ T رخ می‌دهد. این تفکر وجود دارد که بهبود سلول‌های CD4+ T باعث پاسخ لنفوسیتی به مخزن HIV در CNS می‌شود. مشارکت فاکتورهای ژنتیکی میزبان برای ایجاد تظاهرات عصبی - روانی عفونت HIV به خوبی مورد مطالعه قرار نگرفته است. با این حال، شواهد از نقش چندین فاکتور ژنتیکی از جمله آلل E4 برای apoE در افزایش خطر اختلالات عصبی - شناختی و نوروپاتی محیطی همراه HIV، حمایت می‌کنند.

پیشنهاد شده است که CNS احتمالاً به عنوان یک مکان جدا مانده (sequestered) برای ذخیره سلول‌های آلوده نهفته بکار گرفته می‌شود. که ممکن است مانعی در برابر ریشه‌کنی ویروسی به وسیله‌ی درمان ART باشد (مخازن HIV: موانع در برابر حذف ویروس را در بالا مشاهده کنید).



شکل ۲۸-۲۰۲ نمایش شماتیک مکانیسم‌های اجرایی ایمنولوژیک مختلف که تصور می‌شود در جریان عفونت HIV فعال هستند. شرح جزئیات در متن آمده است. TCR، گیرنده سلول T؛ ADCC، سمیت سلولی وابسته به آنتی‌بادی؛ MHC، کمپلکس اصلی سازگاری نسبی.

اتوکرین و پاراکرین عمل می‌کنند تا رشد و کموتاکسی سلول‌های دوکی KS را حفظ نمایند. در این رابطه معلوم شده است که IL-6 مشتق از KSHV سبب القای تکثیر سلول‌های لنفوم و مهار اثرات بازدارنده سلولی $INF-\alpha$ بر سلول‌های لنفوم آلوده به KSHV می‌شود.

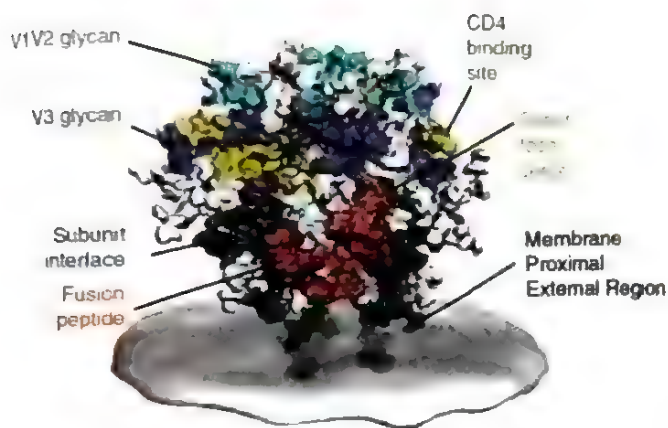
پاسخ ایمنی به HIV

همان‌طور که پیش از این و نیز در ادامه بحث اشاره شده است،

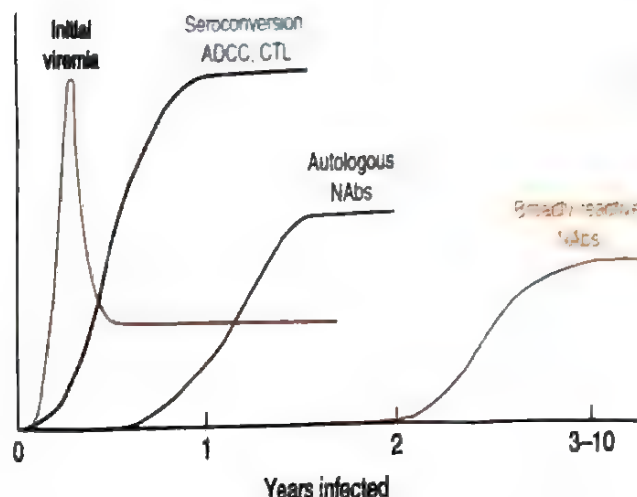
جدول ۷-۲۰۲. عناصر پاسخ ایمنی به HIV

ایمنی هومورال
آنتی‌بادی‌های اتصال
آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده
مختص نوع
مختص گروه
خنثی‌کننده‌های گسترده
آنتی‌بادی‌های شرکت‌کننده در سیتوتوکسیسیته
سلولی وابسته به آنتی‌بادی (ADCC)
حفاظتی
پاتوژنیک (کشتن ناظر)
آنتی‌بادی‌های تقویت‌کننده
کمپلمان
ایمنی سلولی
لنفوسیت‌های کمک‌کننده CD4+ T
لنفوسیت‌های CD8+ T سیتوتوکسیک محدود به MHC
دسته I
مهار با واسطه سلول‌های CD8+ T (غیر سیتولیتیک)
ADCC
سلول‌های قاتل طبیعی

۳۵-۳۰٪ است. این میزان شیوع در زنان آلوده به HIV تقریباً ۴٪ است. این یافته بازتاب پایین‌تر بودن میزان بروز KS در زنان است. در مورد اینکه آیا HHV-8 واقعاً عامل تغییر شکل‌دهنده در KS است یا خیر، تردید وجود دارد؛ توده سلول‌ها در ضایعات توموری KS از سلول‌های نئوپلاستیک تشکیل نشده است. با این حال معلوم شده است که می‌توان سلول‌های اندوتلیال را در محیط آزمایش به وسیله HHV-8 تغییر شکل داد. در این رابطه، HHV-8 تعدادی ژن دارد که توانایی تغییر شکل سلول‌های میزبان را دارند، نظیر همتهای گیرنده IL-8، Bcl-2، و سیکلین D. به رغم پیچیدگی رویدادهای پاتوژنیک مرتبط با بروز KS در افراد آلوده به HIV، HHV-8 در واقع عامل سببی این بیماری است. شروع و / یا گسترش KS مستلزم وجود یک حالت فعال است و لااقل تا حدودی با واسطه سیتوکین‌ها انجام می‌شود. تعدادی از فاکتورها، از جمله $TNF-\alpha$ ، $IL-1\beta$ ، IL-6، فاکتور تحریک‌کننده‌ی کلونی گرانولوسیت - ماکروفاژ (GM-CSF)، فاکتور اساسی رشد فیبروبلاست، و اونکوستاتین M، به صورت



شکل ۳۰-۲۰۲ اهداف شناخته شده آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده گسترده علیه HIV-1



شکل ۲۹-۲۰۲ ارتباط میان ویرمی اولیه HIV و شکل‌گیری آنتی‌بادی‌های ضد HIV. ۳-۶ هفته پس از عفونت اولیه HIV، آنتی‌بادی‌های غیر خنثی‌کننده نسبت به HIV ظاهر می‌شوند. این آنتی‌بادی‌ها می‌توانند سمیت سلولی وابسته به آنتی‌بادی (ADCC) ایجاد کنند. کاهش ویرمی پلاسما عموماً با ظهور لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک (CTL) همراه است. پس از حدود ۳ ماه، آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده‌ی اتولوگ (NAb) که می‌توانند گونه‌های HIV قبلی در گردش را خنثی کنند ظاهر می‌شوند. پس از ۲ سال یا بیش‌تر، NAb‌های واکنشی گسترده ظاهر می‌شوند.

پس از اوج‌گیری ابتدایی ویرمی در عفونت اولیه، افراد آلوده به HIV یک پاسخ ایمنی قوی از خود نشان می‌دهند که معمولاً سطح ویرمی پلاسمایی را به میزان چشمگیری کاهش می‌دهد و احتمالاً در تأخیر بروز نهایی بیماری بالینی آشکار که بطور متوسط در افراد درمان نشده ۱۰ سال طول می‌کشد نقش دارد. این پاسخ ایمنی دارای عناصری از هر دو شکل ایمنی هومورال و سلولی شامل هر دو پاسخ ایمنی ذاتی و اکتسابی است (جدول ۳-۲-۷، شکل ۳-۲-۲۸). این پاسخ معطوف به شاخص‌های آنتی‌ژنی متعدد در ذره ویروسی HIV و همچنین بر ضد پروتئین‌های ویروسی است که در سطح سلول‌های آلوده بروز پیدا می‌کنند. شگفت آنکه آن دسته از سلول‌های $CD4^+ T$ که دارای گیرنده‌های سلول T مختص HIV هستند، به لحاظ نظری همان سلول‌های $CD4^+ T$ هستند که به احتمال زیاد فعال می‌شوند - و بنابراین، اهداف اولیه‌ی عفونت در حال تکثیر HIV و مرگ یا نقص عملکرد سلولی مرتبط با عفونت هستند. بنابراین یکی از پی‌آمدهای زودرس عفونت HIV می‌تواند

تداخل در سلول‌های T کمک‌کننده و کاهش جمعیت این سلول‌ها که برای تولید پاسخ ایمنی مؤثر موردنیاز هستند، باشد. علی‌رغم تحقیقات زیادی که در جهت شناسایی و درک بهتر مؤلفه‌های این پاسخ ایمنی انجام شده است، هنوز معلوم نیست که کدام یک از این مکانیسم‌های عامل ایمونولوژیک بیشترین اهمیت را در به تأخیر انداختن پیشرفت عفونت دارند و کدام یک از آنها در پاتوژنز بیماری HIV نقش دارند. این عدم اطلاع همچنین سدی در مقابل امکان ایجاد یک واکسن مؤثر برای بیماری HIV ایجاد کرده است.

■ پاسخ ایمنی هومورال

آنتی‌بادی‌های ضد HIV معمولاً ظرف ۳-۶ هفته و تقریباً همیشه ظرف ۱۲ هفته از عفونت اولیه ظاهر می‌شوند (شکل ۳۰۳-۲۹). موارد نادر استثنای این قاعده شامل افرادی است که نقایصی در توانایی آنها در تولید آنتی‌بادی‌های مختص HIV وجود دارد. شناسایی این آنتی‌بادی‌ها اساس اکثر آزمون‌های غربالگری تشخیصی عفونت HIV را تشکیل می‌دهد. ظهور آنتی‌بادی‌های متصل‌شونده به HIV که با روش‌های ELISA و وسترن بلات شناسایی می‌شوند قبل از ظهور آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده رخ می‌دهد؛ آنتی‌بادی‌های اخیرالذکر عموماً پس از کاهش اولیه در ویرمی پلاسمایی ظاهر می‌شوند، که رابطه نزدیکی با ظهور لنفوسیت‌های $CD8^+ T$ مختص HIV دارد. اولین آنتی‌بادی‌هایی که شناسایی می‌شوند آنتی‌بادی ضد منطقه غالب ایمنی پوشش gp41 می‌باشد و در ادامه، آنتی‌بادی‌های ضد پروتئین‌های ساختمانی یا p24 gag و پیش‌ساز p55 gag

گسترده خنثی‌کننده هستند، را آشکار کرد. این مکان‌ها شامل آنتی‌بادی‌های بر علیه مکان اتصال CD4 (CD4bs) مربوط به gp41 اپی‌توپ‌های اتصال و وابسته به گلیکان در منطقه‌ی V₁/V₂ از gp120 مکان‌های نزدیک به قاعده‌ی منطقه‌ی V₃ در gp120 مکان‌هایی که به پل gp120/gp41 متصل می‌شوند و مکان‌هایی که به منطقه‌ی ابتدایی نسبت به غشا مربوط به gp120 متصل می‌شوند، است (شکل ۳۰-۲۰). چندین مورد از این آنتی‌بادی‌ها، ویژگی‌های منحصر به فردی دارند از جمله: سطح بالایی از هیپرموتاسیون سوماتیک؛ استفاده‌های ژنی انتخاب شده در رده‌ی زیای (خصوصاً برای آنتی‌بادی‌های CD4bs) و مناطق مشخص کننده مکمل زنجیره سنگین طولانی (خصوصاً CDHR3). نکته‌ای که وجود دارد، این است که، با وجود اینکه این آنتی‌بادی‌ها در محیط آزمایشگاهی به طور گسترده‌ای خنثی‌کننده هستند، اما اهمیت دقیق آنها در داخل بدن (in vivo) روشن نیست و افرادی که این آنتی‌بادی‌ها از آنها بدست آمده است، شواهدی از تکثیر ویروسی در حال پیشرفت را نشان می‌دادند مگر اینکه با ART درمان شده باشند.

دسته‌ی بزرگ دیگر از آنتی‌بادی‌های محافظت‌کننده آنهاپی هستند که در ADCC (نوعی از ایمنی سلولی) شرکت دارند (فصل ۳۴) که در این پروسه سلول‌های NK گیرنده‌های Fc_γ را حمل می‌کنند که توسط آنتی‌بادی اختصاصی ضد HIV مسلح شده است. که به سلول‌های NK از طریق بخش FC آنها متصل می‌شوند. سپس این سلول‌های NK مسلح شده به سلول‌هایی که آنتی‌ژن HIV را بیان می‌کنند، متصل شده و آنها را نابود می‌کند. سطوح آنتی‌بادی‌های ضد پوشش قادر به میانجی‌گری ADCC، در مراحل اولیه‌تر عفونت HIV بالاترین میزان هستند. معلوم شده است که هر دو دسته آنتی‌بادی‌های ضد gp120 و ضد gp41 در کشتن سلول‌های آلوده به HIV با واسطه ADCC شرکت می‌کنند. در محیط آزمایشگاهی IL-2 می‌تواند کشتن به واسطه‌ی ADCC را تقویت کند.

آنتی‌بادی‌های مختص HIV علاوه بر اینکه در دفاع میزبان نقش دارند، در پاتوژنز بیماری نیز مؤثر شناخته شده‌اند. آنتی‌بادی‌های معطوف به gp41، هنگامی که در عیار^۲ پایین وجود دارند، از طریق یک مکانیسم با واسطه گیرنده Fc موسوم به تقویت آنتی‌بادی^۳ می‌توانند در محیط آزمایش سبب تسهیل عفونت سلول‌ها شوند. بنابراین همان نواحی پروتئین

هستند. پس از آنتی‌بادی‌های ضد پروتئین‌های p24gag، آنتی‌بادی‌های ضد گلیکوپروتئین‌های پوشش خارجی (gp120)، gag پروتئین p17 و آنتی‌بادی‌های ضد محصولات ژن pol (p31 و p66) تشکیل می‌شوند. به علاوه ممکن است آنتی‌بادی‌هایی بر ضد پروتئین‌های تنظیم‌کننده با وزن مولکولی پایین که به وسیله ژن‌های nef، tat، rev، vif، vpr، vpu و nef مربوط به HIV کدگذاری می‌شوند نیز دیده شوند. در موارد نادر، ممکن است میزان آنتی‌بادی ضد HIV در طی درمان عفونت حاد HIV کاهش پیدا کند.

با اینکه آنتی‌بادی‌هایی بر ضد آنتی‌ژن‌های متعدد HIV تولید می‌شوند، ولی اهمیت عملکردی دقیق این آنتی‌بادی‌های مختلف معلوم نشده است. تنها پروتئین‌های ویروسی‌ای که آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده را برمی‌انگیزند، پروتئین‌های پوشش gp120 و gp41 هستند. آنتی‌بادی‌هایی که مستقیم بر علیه پروتئین‌های پوشش HIV ساخته می‌شوند، هم به عنوان آنتی‌بادی‌های محافظت‌کننده و هم به عنوان عوامل احتمالی شرکت‌کننده در بیماری‌زایی HIV شناخته شده‌اند. در میان آنتی‌بادی‌های محافظت‌کننده، هم آنتی‌بادی‌هایی که به طور مستقیم HIV را خنثی می‌کنند و هم دسته‌ای که از گسترش عفونت به سلول‌های بیشتر جلوگیری می‌کنند و هم آنتی‌بادی‌های شرکت‌کننده در ADCC، حضور دارند. اولین آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده، آنهاپی هستند که بر علیه ویروس‌های عفونت‌زای اتولوگ ساخته می‌شوند، و در حدود ۱۲ تا ۲۴ هفته پس از عفونت ظاهر می‌شوند. به سبب میزان بالای موتاسیون، این ویروس قادر است به سرعت از این آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده (و آنتی‌بادی‌های بعدی) فرار کند. یک مکانیسم مهم فرار ایمنی، اضافه کردن مکان‌های گلیکوزیلاسیون متصل به N^۱ است که پوشش گلیکانی ایجاد می‌کند و سبب تداخل در شناسایی پوشش، توسط این آنتی‌بادی‌های اولیه می‌شود.

تعدادی آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده‌ی HIV مختص پوشش (قوی و گسترده) در مطالعاتی که به منظور فهم بهتر پاسخ میزبان به عفونت HIV طراحی شده بود، از افراد آلوده به عفونت HIV جدا شده است. نزدیک به ۲۰٪ افراد آنتی‌بادی‌هایی تولید می‌کنند که قادر به خنثی کردن سویه‌های به شدت متغیر هستند. اینها معمولاً دو سال یا بیش‌تر پس از عفونت به صورت ویرمی دائمی بروز می‌کنند. این مطالعات، دست کم پنج مکان اصلی در پوشش HIV که قادر به برانگیختن آنتی‌بادی‌هایی به طور

1- N - linked glycosylation

2- titer

3- antibody enhancement

پوشش HIV که منجر به تشکیل آنتی‌بادی‌هایی با توان شرکت در ADCC می‌شوند، همچنین تولید آنتی‌بادی‌هایی را سبب می‌شوند که می‌توانند در محیط آزمایش عفونت سلول‌ها را تسهیل کنند. به علاوه این احتمال مطرح شده است که آنتی‌بادی‌های ضد gp120 که در کشتن سلول‌های آلوده به HIV با واسطه ADCC شرکت می‌کنند، ممکن است سلول‌های CD4+ T غیر آلوده را نیز بکشند؛ این اتفاق در صورتی رخ می‌دهد که سلول‌های غیر آلوده به gp120 آزاد متصل شده باشند، و این پدیده را کشتن تماشاجی^۱ می‌نامند.

یکی از ابتدایی‌ترین اجزای سیستم ایمنی همورال سیستم کمپلمان است (فصل ۳۴۲). این جزء از ایمنی ذاتی از تقریباً ۳۰ پروتئین تشکیل شده است که یا در خون در گردش هستند یا در ارتباط با غشای سلولی می‌باشند. با وجود آنکه HIV به تنهایی قادر است که آبشار کمپلمان را مستقیماً فعال کند، اما بخاطر حضور پروتئین‌های تنظیم‌کننده سلول میزبان که در پوشش ویرونی حین جوانه زدن گیر می‌افتند، لیز ایجاد شده ضعیف خواهد بود. به نظر می‌رسد ویرونی‌های HIV اپسونیزه شده توسط کمپلمان با روش مشابه با گسترش از طریق آنتی‌بادی، باعث افزایش عفونت‌زایی شوند.

■ پاسخ ایمنی سلولی

با توجه به اینکه ایمنی با واسطه سلول T در دفاع میزبان در برابر اکثر عفونت‌های ویروسی نقش بسیار مهمی را برعهده دارد (فصل ۳۴۲)، عموماً تصور می‌شود که این نوع ایمنی در پاسخ ایمنی میزبان به HIV نیز مؤلفه مهمی محسوب می‌شود. ایمنی سلول T را می‌توان به دو مقوله اصلی تقسیم کرد، که به ترتیب با واسطه سلول‌های CD4+ T کمک‌کننده / القاکننده و سلول‌های CD8+ T سیتوتوکسیک / تنظیم‌کننده ایمنی اعمال می‌شوند.

سلول‌های CD4+ T مختص HIV را می‌توان در اکثر افراد آلوده به HIV شناسایی کرد؛ این کار از طریق استفاده از فلوسیتومتری برای اندازه‌گیری تولید سیتوکین داخل سلولی در پاسخ به تترامرهای MHC کلاس II که معمولاً از پپتیدهای HIV می‌باشد یا روش‌های سنجش تکثیر لنفوسیتی با استفاده از آنتی‌ژن‌های HIV مثل p24 صورت می‌گیرد. این سلول‌ها احتمالاً، نقشی مهم در هماهنگ‌کردن پاسخ ایمنی به HIV از طریق کمک به سلول‌های B مختص HIV و سلول‌های CD8+ T بازی می‌کنند. اینها ممکن است که به طور مستقیم

قادر به کشتن سلول‌های آلوده به HIV باشند. در حین ایجاد پاسخ ایمنی در برابر HIV، سلول‌های CD4+ T مختص HIV احتمالاً هدف اصلی عفونت HIV توسط سلول‌های آلوده‌ی عرضه‌کننده آنتی‌ژن می‌باشند (شکل ۲۸-۲۰۲). هرچند اینها احتمالاً در پاسخ به آنتی‌ژن‌های HIV نیز دستخوش گسترش کلونی می‌شوند و لذا علی‌رغم ویروس، به صورت یک جمعیت سلولی باقی می‌مانند. هیچ ارتباط واضحی میان سطح لنفوسیت‌های CD4+ T مختص HIV و سطح پلاسماهای RNA ویروس HIV وجود ندارد؛ با این حال، در صورتی که بار ویروسی زیاد باشد، به نظر می‌رسد که پاسخ سلول‌های CD4+ T به آنتی‌ژن‌های HIV از تکثیر و تولید IL-2 به تولید IFN- γ تغییر می‌کند. بنابراین با اینکه بین سطح تکثیر مختص p24 و سطح پلاسماهای ویروسی HIV رابطه معکوسی وجود دارد، ولی ماهیت علت و معلولی رابطه میان این متغیرها مشخص نیست.

در خون محیطی بیماران مبتلا به عفونت HIV-1، سلول‌های CD8+ T مختص HIV و محدود به MHC دسته I شناسایی شده است. این سلول‌ها شامل سلول‌های CTL ای که پرفورین و گرانزیم^۲ را تولید می‌کنند و سلول‌های IT ای که می‌توانند به وسیله آنتی‌ژن‌های HIV، القا شده و سیتوکین‌هایی نظیر IFN- γ ، IL-2، MIP-1 β و TNF- α را بیان کنند. آنتی‌ژن‌های متعدد HIV شامل Gag، Env، Pol، Tat، Rev و Nef می‌توانند پاسخ‌های سلول CD8+ T را برانگیزند. سلول‌های CTL در خون محیطی بیماران ظرف چند هفته از عفونت HIV و قبل از ظهور ویروس در پلاسما شناسایی شده‌اند. فشار انتخابی‌ای که آنها بر روی تکوین جمعیت ویروسی در حال جریان می‌گذارند، نقش بالقوه آنها را در کنترل عفونت HIV منعکس می‌کند. این لنفوسیت‌های CD8+ T، از طریق گیرنده‌های آنتی‌ژنی مختص HIV خود، به سلول‌های هدف حامل مولکول‌های اتولوگ MHC دسته I همراه با آنتی‌ژن‌های HIV، متصل شده و سبب تخریب لیتیک آنها می‌شوند. در سلول‌های تک هسته‌ای غدد لنفاوی یا خون محیطی افراد آلوده به HIV می‌توان دو نوع فعالیت سلول‌های CTL را نشان داد. نوع اول مستقیماً و بدون تحریک قبلی در محیط آزمایش، سلول‌های هدف مناسب را در محیط کشت لیز می‌کند (فعالیت CTL خودبخودی). نوع دوم فعالیت CTL نشان‌دهنده

1- bystander killing

2- granzyme

انجام می‌شود. کموکین‌های CC سرکوب‌کننده‌های قوی همانندسازی HIV هستند و لاقل تا حدودی از راه مسدود کردن گیرنده کمکی HIV (CCR5) که مربوط به سویه‌های R5 (متماثل به ماکروفاژ) است، عمل می‌کنند (بالا را ببینید). ADCC، همان طور که قبلاً در رابطه با ایمنی هومورال شرح داده شد، عبارت است از کشتن سلول‌های بروزدهنده HIV به وسیله سلول‌های NK مسلح به آنتی‌بادی‌های اختصاصی که بر ضد آنتی‌ژن‌های HIV ساخته شده‌اند. و بالاخره، سلول‌های NK نیز به تنهایی قادراند که سلول‌های هدف آلوده به HIV را در کشت بافتی منهدم کنند. این مکانیسم سیتوتوکسیک ابتدایی دفاع میزبان، معطوف به پایش غیراختصاصی تغییر شکل نئوپلاستیک و عفونت ویروسی است که از طریق شناسایی مولکول‌های تغییر یافته MHC دسته I انجام می‌شود.

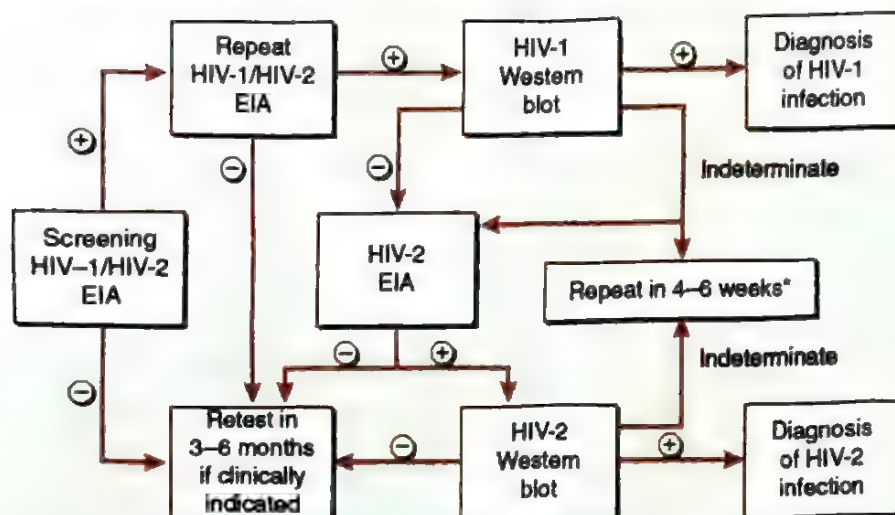
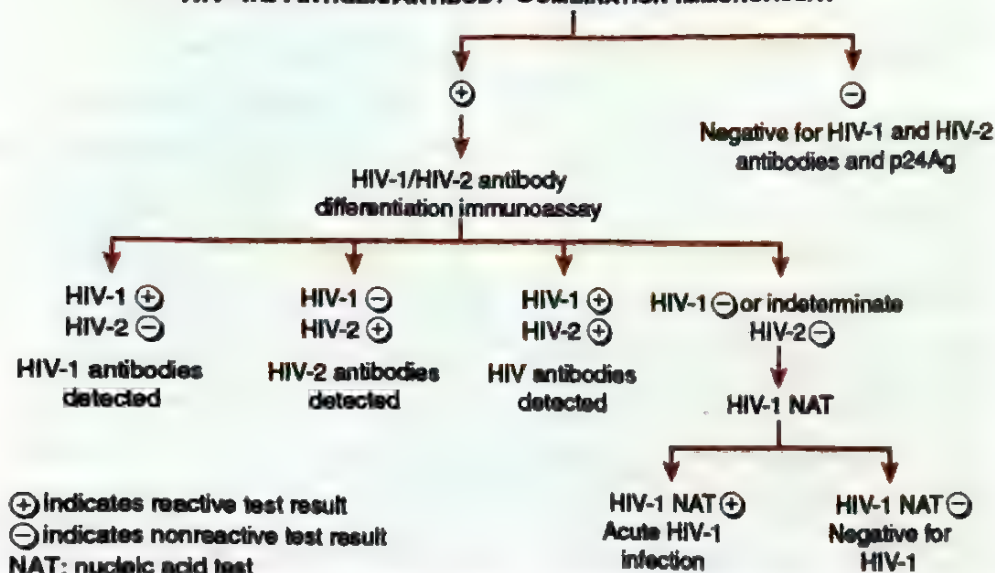
تشخیص و پایش آزمایشگاهی عفونت HIV

پس از اینکه در اوایل سال ۱۹۸۴ ثابت شد که HIV عامل مسبب AIDS و سندرم‌های مرتبط با آن است، آزمون‌های غربالگری حساسی برای شناسایی عفونت HIV به سرعت به وجود آمدند. در ماه مارس ۱۹۸۵ اهداکنندگان خون در ایالات متحده به طور معمول از نظر آنتی‌بادی‌های HIV غربالگری می‌شدند. در سال ۱۹۹۶ بانکهای خون در ایالات متحده آزمون سنجش پیدا کردن آنتی‌ژن p24 را به برنامه غربالگری اضافه کردند تا کمکی باشد برای شناسایی افراد آلوده نادری که خون خود را در زمان میان عفونت و تشکیل آنتی‌بادی‌ها (که تا ۳ ماه طول می‌کشد) اهدا می‌کنند. در سال ۲۰۰۲ با صدور مجوز انجام سنجش اسید نوکلئیک (NAT) به عنوان بخش ثابتی از غربالگری خونهای اهدا شده، توانایی تشخیص مراحل اولیه عفونت HIV افزایش یافت. اصلاحات فوق فاصله زمانی میان عفونت و تشخیص آن (بازه‌ی پنجره^۱) را از ۲۲ روز برای آزمون آنتی‌بادی به ۱۶ روز برای آزمون آنتی‌ژن p24 و متعاقباً به ۱۲ روز برای NAT کاهش داد. ابداع روشهای سنجش حساس برای پایش سطح ویروسی پلاسما، عرصه جدیدی از توانایی پایش دقیق‌تر پیشرفت بیماری HIV را سبب شده است. کاربرد این آزمون‌ها، همراه با اندازه‌گیری سطح لنفوسیت‌های CD4+ T در خون محیطی، بخش ضروری از تدابیر درمانی بیماران مبتلا به عفونت HIV محسوب می‌شود.

فراوانی پیش‌سازهای CTL (*CTLp*) است؛ این نوع فعالیت CTL را می‌توان با تحریک سلول‌های CD8+ T در محیط آزمایش و به وسیله یک میتوزن نظیر فیتوهم‌آگلوتنین یا آنتی‌بادی ضد CD3 نشان داد.

علاوه بر سلول‌های CTL، سلول‌های CD8+ T که می‌توانند به وسیله آنتی‌ژن‌های HIV القا شوند و سیتوکین‌هایی نظیر IFN- γ را تولید کنند نیز در جریان عفونت HIV-1 ظاهر می‌شوند. معلوم نیست که آیا این سلول‌ها متعلق به همان مجموعه سلول‌های واسطه سمیت سلولی هستند یا با آنها تفاوت دارند؛ همچنین، نقش نسبی هر یک از آنها در دفاع میزبان علیه HIV نیز به طور کامل درک نشده است. به نظر می‌رسد که این سلول‌های CD8+ T به وسیله آنتی‌ژن HIV در داخل بدن تحریک شده و گسترش می‌یابند. بین سطح سلول‌های CD8+ T که در پاسخ به آنتی‌ژن‌های HIV می‌توانند IFN- γ تولید کنند، و سطح پلاسمایی RNA ویروس HIV، رابطه مستقیمی وجود دارد. بنابراین در عین اینکه این سلول‌ها به وضوح به وسیله عفونت HIV-1 القا می‌شوند، در اغلب موارد آنها قادر به کنترل مؤثر عفونت نمی‌باشند. یک استثنا ممکن است زیر گروهی از بیماران باشد که در غیاب داروهای ضد رتروویروسی می‌توانند همانندسازی ویروس را کنترل کنند، که با عنوان غیرپیشرفت‌کننده‌های ماهر شناخته می‌شوند (مراجعه کنید به "بقایافتگان طولانی‌مدت، غیرپیشرفت‌کننده‌های طولانی‌مدت و کنترل‌کننده‌های ماهر" در بالا). در خون محیطی آنها دسته‌ای از سلول‌های CD8+ T وجود دارد که در پاسخ به آنتی‌ژن‌های HIV دستخوش تکثیر قابل ملاحظه‌ای در محیط آزمایش می‌شوند و پرفورین و گرآنزیم تولید می‌کنند.

لاقل سه شکل دیگر از ایمنی سلولی علیه HIV توصیف شده است: سرکوب غیرسایتولیتیکی همانندسازی HIV با واسطه سلول CD8+ T، ADCC و فعالیت سلول NK. سرکوب غیرسایتولیتیکی همانندسازی HIV با واسطه سلول CD8+ T عبارت است از توانایی سلول CD8+ T یک بیمار آلوده به HIV در مهار همانندسازی HIV در کشت بافتی و بدون کشتن اهداف دارای عفونت. نیازی به سازگاری HLA میان سلول‌های CD8+ T و سلول‌های آلوده به HIV وجود ندارد. بنابراین مکانیسم اجرایی فوق غیراختصاصی است و ظاهراً با واسطه عامل (یا عوامل) محلولی نظیر کموکین‌های CC MIP-1 α (CCL3)، MIP-1 β (CCL4)، RANTES (CCL5)

A SEROLOGIC TESTS IN THE DIAGNOSIS OF HIV-1 OR HIV-2 INFECTION**B HIV-1/2 ANTIGEN/ANTIBODY COMBINATION IMMUNOASSAY**

شکل ۳۱-۲۰۲ تست‌های سرولوژیک برای تشخیص عفونت HIV-1 یا HIV-2. A. الگوریتم شامل استفاده از وسترن بلات است. * وسترن بلات نامشخص پایدار ۴ تا ۶ هفته بعد، عفونت HIV را نامحتمل می‌سازد. با این حال باید دوباره در فواصل ۳ ماهه جهت رد عفونت HIV تکرار گردد. از سوی دیگر، یک نفر ممکن است برای آنتی ژن P24 مربوط به HIV-1 یا HIV RNA مورد آزمایش قرار گیرد. B. الگوریتم CDC که شامل استفاده از وسترن بلات نمی‌باشد.

تست‌های غربالگری بر پایه آزمایشگاه، چندین تست که در منزل انجام می‌شوند نیز در دسترس هستند.

آزمون‌های غربالگری استاندارد خون برای عفونت HIV براساس شناسایی آنتی‌بادی‌های علیه HIV و/یا آنتی ژن p24 (به ادامه مطلب توجه کنید) هستند. آزمون ELISA روش آزمایشگاهی شایعی است که به آن «سنجش ایمنی آنزیمی» (EIA) نیز گفته می‌شود. این روش سنجش فاز جامد، یک

■ تشخیص عفونت HIV

CDC توصیه کرده است که غربالگری برای عفونت HIV به عنوان یک مراقبت بهداشتی معمول اجرا شود. تشخیص عفونت HIV براساس شناسایی آنتی‌بادی‌های ضد HIV و/یا شناسایی مستقیم HIV یا یکی از اجزای آن انجام می‌گیرد. همان طور که قبلاً اشاره شد، آنتی‌بادی‌های ضد HIV عموماً ۳ تا ۱۲ هفته پس از عفونت در گردش خون ظاهر می‌شوند. علاوه بر



شود، ویروس و آنتی‌بادی دوباره ظاهر می‌شوند.

توصیه‌های کنونی CDC نشان می‌دهد که یک بررسی مثبت نسل چهارم تأیید شده با دومین ایمونواسی خاص HIV-1 یا HIV-2 یا سطح پلاسمایی HIV RNA برای تشخیص کافی است. وسترن بلات که قبلاً به عنوان تست تأییدی به کار می‌رفته، دیگر به این منظور به کار نمی‌رود.

در شکل ۳۱-۲۰ دستورالعملی برای استفاده از این آزمون‌های سرولوژیک به منظور تشخیص عفونت HIV ارائه شده است. در بیماران مشکوک به عفونت HIV اولین آزمایش مناسب ایمونواسی نسل چهارم آنتی‌بادی آنتی‌ژن HIV-1/2 است. اگر نتیجه منفی باشد، بجز در صورتی که دلیل قوی برای شک به مراحل اولیه عفونت HIV وجود داشته باشد (مثلاً در مورد بیماری که ظرف ۳ ماه گذشته در تماس با عامل بیماری قرار گرفته باشد)، تشخیص رد می‌شود و فقط در صورتی که ضرورت بالینی وجود داشته باشد باید اقدام به آزمایش مجدد کرد. اگر نتیجه ایمونواسی نامعین یا مثبت باشد باید آزمایش را تکرار کرد. اگر تکرار این آزمایش در هر دو بار منفی باشد، می‌توان فرض کرد که پاسخ مثبت اولیه به دلیل خطای تکنیکی در انجام آزمایش بوده است و بیمار مبتلا به عفونت نیست. اگر نتیجه تکرار آزمایش نامعین یا مثبت باشد باید آزمایش ایمونواسی تمایز آنتی‌بادی HIV-1/HIV-2 مثل Bio-Rad Genivis را انجام داد. اگر نتیجه آزمایش برای HIV-1 و/یا HIV-2 مثبت باشد، تشخیص عفونت HIV-1 و/یا HIV-2 مطرح می‌شود. اگر نتیجه تست آنتی‌بادی HIV-1/HIV-2 منفی یا نامشخص باشد باید اقدام به تست HIV-1RNA با تست اسیدنوکلیک (NAT؛ ادامه مطلب را ببینید) انجام گیرد. اگر NAT در حضور تست آنتی‌بادی منفی، مثبت است، می‌تواند تشخیص عفونت حاد HIV-1 را داد. اگر تست NAT برای HIV-1 منفی است، باید تست دیگری از نظر HIV-2 RNA را در نظر گرفت. می‌توان نتیجه تست نسل چهارم مثبت کاذب در شرایط تست‌های مکرر منفی یا نامشخص آنتی‌بادی HIV-2/HIV-2 در شرایط تست‌های NAT منفی را در نظر گرفت.

علاوه بر این سنجش‌های استاندارد آزمایشگاهی برای تشخیص آنتی‌بادی‌ها علیه HIV، یک سری آزمون‌های سرپایی نیز در دسترس است که می‌توانند طی ۶۰-۱ دقیقه به نتیجه برسند. در حالی که حساسیت و ویژگی این تست‌ها عموماً کاملاً بالا است، معمولاً توصیه می‌شود که هر نتیجه مثبت با تست

آزمون غربالگری بسیار خوب با حساسیت $< 99/5\%$ است. اکثر آزمایشگاه‌های تشخیصی از یک بسته (کیت) تجاری EIA استفاده می‌کنند که حاوی آنتی‌ژن‌هایی از هر دو نوع ویروس HIV-1 و HIV-2 است و لذا می‌تواند هر دوی آنها را شناسایی کند. این بسته‌ها از هر دو نوع آنتی‌ژن‌های طبیعی و نوترکیب استفاده می‌کنند و به طور مداوم به روز می‌شوند تا حساسیت آنها برای تشخیص گونه‌های تازه کشف شده، نظیر ویروس‌های گروه O، افزایش پیدا کند (شکل ۱-۲۰). نسل چهارم آزمون‌های EIA شناسایی آنتی‌بادی‌های ضد HIV-1 یا HIV-2 و آنتی‌ژن HIV P24 را با هم انجام می‌دهد. آزمونهای EIA عموماً به صورت مثبت (بسیار واکنشگر)، منفی (غیرواکنشگر)، یا نامشخص (واکنش نسبی) درجه‌بندی می‌شوند. با اینکه EIA آزمون فوق‌العاده حساسی است، ولی از نظر ویژگی (اختصاصی بودن) چندان مطلوب نیست. این امر مخصوصاً در مطالعه افراد کم خطر، نظیر داوطلبان اهدای خون صدق می‌کند. در گروه اخیر، عفونت HIV تنها در ۱۰٪ از افرادی که آزمون EIA آنها مثبت شده است بعداً به اثبات می‌رسد. از جمله عواملی که با نتیجه مثبت کاذب آزمون EIA ارتباط دارند عبارت‌اند از: آنتی‌بادهای ضد آنتی‌ژن‌های دسته II (نظیر مواردی که به دنبال حاملگی، تخریب خون یا پیوند اعضا ممکن است دیده شود)، اتوانتی‌بادی‌ها، بیماری کبدی، واکسیناسیون اخیر آنفلوانزا، عفونت‌های ویروسی حاد و استفاده از واکسن HIV. بنا به دلایل یادشده، هر کسی که براساس نتیجه مثبت یا مبهم EIA نسل چهارم مشکوک به عفونت HIV باشد باید برای اثبات این نتیجه از روش اختصاصی‌تری مثل ایمونواسی آنتی‌بادی اختصاصی HIV-1 یا HIV-2، وسترن بلات یا سطح پلاسمایی HIV RNA استفاده کند. برای بررسی اینکه فردی اخیراً به عفونت HIV-1 مبتلا شده است یا نه، می‌توان نتایج یک سنجش استاندارد EIA را که نتیجه آن برای تمام افراد مبتلا به عفونت مثبت می‌شود، با نتایج یک سنجش تعدیل شده که حساسیت کمتری دارد (detuned assay) و فقط در مورد افرادی مثبت می‌شود که عفونت HIV در آنها تثبیت شده است و برای افرادی که عفونت اخیر داشته‌اند منفی شده است، مقایسه کرد. در موارد نادری، افراد آلوده‌ای که در مراحل اولیه بیماری، درمان شده‌اند ممکن است EIA منفی داشته باشند. این حالت به معنای پاکسازی از عفونت نیست بلکه نشان‌دهنده آن است که میزان تماس با ویروس یا پروتئین‌های ویروسی، برای ایجاد پاسخ قابل اندازه‌گیری آنتی‌بادی، کافی نیست. وقتی درمان این افراد، قطع

جدول ۸-۲۰. مشخصات آزمایش‌های مربوط به شناسایی مستقیم HIV

آزمایش	تکنیک	حساسیت ^a	هزینه هر آزمایش ^b
سنجش تسخیری آنتی‌ژن p24 براساس تجزیه کمپلکس ایمنی	اندازه‌گیری سطح پروتئین مرکزی HIV-1 در یک چهارچوب مبتنی بر EIA به دنبال تجزیه کمپلکسهای آنتی‌ژن - آنتی‌بادی می‌کند به وسیله درمان با اسید ضعیف	مثبت در ۵۰٪ از بیماران؛ سطوح تا ۱۵pg/mL از پروتئین p24 را شناسایی می‌کند	۱-۲ دلار
HIV-RNA به وسیله PCR	تقویت هدف HIV-1 RNA از طریق رونویسی معکوس و در پی آن PCR	قابل اعتماد تا ۴۰ نسخه در میلی‌لیتر از HIV-RNA	۷۵-۱۵۰ دلار
HIV-RNA به وسیله bDNA	اندازه‌گیری سطح HIV-RNA مرتبط با ذره در یک سنجش تسخیری اسید نوکلئیک با استفاده از تقویت پیام	قابل اعتماد تا ۵۰ نسخه در میلی‌لیتر از HIV-RNA	۷۵-۱۵۰ دلار
HIV-RNA به وسیله TMA	تقویت هدف HIV-1 RNA از طریق رونویسی معکوس و در پی آن RNA پلیمراز T7	قابل اعتماد تا ۱۰۰ نسخه در میلی‌لیتر از HIV-RNA	۲۲۵ دلار
HIV-RNA به وسیله NASBA	تقویت ایزوترمال اسید نوکلئیک با کنترل‌های داخلی	قابل اعتماد تا ۸۰ نسخه در میلی‌لیتر از HIV-RNA	۷۵-۱۵۰ دلار

a. اعداد مربوط به حساسیت اشاره به مواردی دارند که به وسیله اداره FDA ایالات متحده تأیید شده‌اند.

b. قیمت‌ها ممکن است در حجم زیاد کاهش پیدا کنند.

توجه: EIA، سنجش ایمنی آنزیم؛ PCR، واکنش زنجیره‌ای پلیمراز.

bDNA: branched DNA/ cDNA: complementary DNA/ NASBA: nucleic acid sequence-based amplification

TMA, transcription - mediated amplification

است. این آزمایش یک سنجش از نوع EIA است که در آن فاز جامد از آنتی‌بادی‌هایی بر ضد آنتی‌ژن p24 ویروس HIV تشکیل شده است. در این آزمایش، پروتئین ویروسی p24 در خون افراد آلوده به HIV شناسایی می‌شود؛ این پروتئین در خون به صورت آنتی‌ژن آزاد یا متصل به آنتی‌بادی‌های ضد p24 وجود دارد. این مورد در حال حاضر جزئی از تست ایمنونواسی نسل چهارم آنتی‌بادی آنتی‌ژن HIV-1/2 توصیه شده برای غربالگری اولیه می‌باشد. در مجموع قریب به ۳۰٪ از افراد مبتلا به عفونت درمان نشده HIV دارای سطوح قابل تشخیصی از آنتی‌ژن آزاد p24 هستند. اگر نمونه‌ها با یک اسید ضعیف مجاورت داده شوند تا مجموعه‌های آنتی‌ژن - آنتی‌بادی را از یکدیگر جدا کند، سطوح مذکور به حدود ۵۰٪ افزایش پیدا می‌کند. در تمام سیر عفونت HIV، میان آنتی‌ژن p24 و آنتی‌بادی‌های ضد p24 تعادل وجود دارد. طی چند هفته اول عفونت و قبل از اینکه پاسخ

آزمایشگاهی استاندارد تأیید گردد. در حال حاضر یک کیت تست سریع برای استفاده در منزل (Ora Quick) در دسترس است، همچنین چندین تست وجود دارد که برای آن‌ها نمونه در منزل جمع‌آوری و به آزمایشگاه فرستاده می‌شود. نتیجه‌ی مثبت هرکدام از این تست‌ها باید با تست‌های تأییدی توسط فردی ماهر پیگیری شود.

انواع مختلفی از روش‌های آزمایشگاهی برای شناسایی مستقیم HIV یا اجزای آن وجود دارند (جدول ۸-۲۰). وقتی سنجش تعیین آنتی‌بادی نامعین باشد، این آزمایشات می‌توانند کمک چشمگیری به تشخیص عفونت HIV نمایند. به علاوه، آزمایشاتی را که سطح HIV-RNA را شناسایی می‌کنند می‌توان برای تعیین پیش‌آگهی و ارزیابی پاسخ به درمان‌های ضد رتروویروسی بکار برد. ساده‌ترین، کم هزینه‌ترین و نادرترین کاربرد آزمایش شناسایی مستقیم، سنجش یافتن آنتی‌ژن p24

در تکنیک RT-PCR، پس از درمان DNase، از تمام نمونه‌های RNA موجود در پلاسما یک نسخه cDNA ساخته می‌شود. به این ترتیب از آنجا که HIV نوعی RNA ویروس است، نسخه‌های DNA از ژنوم HIV تولید می‌شود که مقدار آنها با مقدار RNAی HIV موجود در پلاسما متناسب است. این cDNA سپس تقویت شده و با استفاده از تکنیک‌های استاندارد PCR شناسایی می‌شود؛ در این روش از جفت‌های آغازگر^۱ استفاده می‌شود که می‌توانند cDNA ژنومی را از cDNA پیامبر افتراق دهند.

روش RT-PCR و DNA-PCR علاوه بر اینکه یک ابزار تشخیصی و تعیین پیش‌آگهی است، برای تقویت نواحی مشخصی از ژنوم HIV به منظور آنالیز توالی نیز مفید است و به روش مهمی برای مطالعه تنوع توالی و مقاومت میکروبی به داروهای ضد رتروویروسی مبدل شده است. در بیماری‌هایی که آزمون EIA مثبت یا نامعین است و نتیجه آزمایش western blot نیز نامعین است، و در بیماری‌هایی که ممکن است آزمایش‌های سرولوژیک در آنها قابل اعتماد نباشد (نظیر مبتلایان به هیپوگاماگلوبولینمی یا بیماری پیشرفته HIV)، این آزمایش‌ها که مقدار RNAی HIV را در پلاسما اندازه‌گیری می‌کنند یا DNA پروویروسی در سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی را تشخیص می‌دهند؛ ابزار با ارزشی برای تشخیص عفونت HIV به شمار می‌روند؛ مع‌الوصف آنها را فقط وقتی باید برای تشخیص به کار برد که آزمایشات سرولوژی استاندارد نتیجه معینی نداشته باشند.

■ پایش آزمایشگاهی بیماران مبتلا به عفونت

HIV

ادغام داده‌های بالینی و آزمایشگاهی برای مدیریت بهینه بیماران با عفونت HIV اساسی می‌باشد. ارتباط نزدیک میان تظاهرات بالینی عفونت HIV و تعداد سلول‌های CD4+ T، اندازه‌گیری تعداد این سلول‌ها را به بخش ثابتی از ارزیابی افراد آلوده به HIV تبدیل کرده است. کشف HIV به عنوان علت AIDS منجر به پیشرفت آزمون‌های حساس جهت مانیتور سطح HIV در خون شده است. تعیین تعداد سلول‌های CD4+ T خون محیطی و اندازه‌گیری سطح RNA متعلق به HIV در پلاسما، مجموعه توانمندی از ابزارها را برای تعیین پیش‌آگهی و پایش پاسخ به

ایمنی تشکیل شود، افزایش شدیدی در سطح آنتی‌ژن p24 رخ می‌دهد. پس از تشکیل آنتی‌بادی‌های ضد p24، سطح مذکور کاهش پیدا می‌کند. در مراحل انتهایی سیر عفونت و هنگامی که سطح ویروس در گردش بالا است، سطح آنتی‌ژن p24 نیز افزایش می‌یابد، مخصوصاً اگر این سطح با روش‌های جداسازی کمپلکس‌های آنتی‌ژن - آنتی‌بادی اندازه‌گیری شود. بیشترین کاربرد این آزمایش، به عنوان یک روش غربالگری برای عفونت HIV در بیماران مشکوک به سندرم حاد HIV است (ادامه مطلب را ببینید)، چون قبل از تشکیل آنتی‌بادی‌ها، سطوح بالایی از آنتی‌ژن p24 وجود دارند. کاربرد آن به عنوان آزمون منفرد جهت غربالگری معمول عفونت HIV در دهنندگان خون، توسط استفاده از آزمون NAT یا سنجش‌های "نسل چهارم" که سنجش آنتی‌ژن و آنتی‌بادی را ترکیب کرده‌اند، جایگزین شده است.

توانایی اندازه‌گیری و پایش سطوح HIV-RNA در پلاسمای بیماران مبتلا به عفونت HIV، ارزش فوق‌العاده‌ای در افزایش درک ما از پاتوژنز عفونت HIV، در پایش پاسخ به ART و ارائه یک ابزار تشخیصی در شرایطی داشته است که ممکن است اندازه‌گیری آنتی‌بادی‌های ضد HIV همراه‌کننده باشند (مثلاً در عفونت حاد و عفونت نوزادان). علاوه بر تست‌های در دسترس تجاری برای اندازه‌گیری HIV RNA، سنجش‌های DNA PCR توسط آزمایشگاه‌های تحقیقاتی برای تشخیص دادن عفونت HIV توسط تقویت DNA پروویروسی HIV از سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی نیز به کار می‌روند. آزمایشات تشخیصی RNA که به صورت تجاری در دسترس‌اند حساسیتی معادل ۸۰-۴۰ نسخه از HIV-RNA در هر میلی‌لیتر پلاسما دارند. آزمون‌های تحقیقاتی آزمایشگاهی RNA قادر به شناسایی یک کپی HIV RNA در هر میلی‌لیتر می‌باشند. درحالی که آزمایش‌های DNA-PCR می‌توانند DNA پیش ویروسی را با فراوانی یک نسخه در هر ۱۰,۰۰۰ تا ۱۰۰,۰۰۰ سلول شناسایی کنند. بنابراین آزمایش‌های مذکور فوق‌العاده حساس‌اند. یکی از پی‌آمدهای شایع بالا بودن میزان حساسیت، از دست رفتن مقداری از ویژگی (اختصاصی بودن) است و نتایج مثبت کاذب در مورد هر یک از این روشها گزارش شده‌اند. به همین دلیل، یک آزمایش EIA با نتیجه مثبت همراه با سنجش HIV RNA مثبت، همچنان «استاندارد طلایی» برای تشخیص عفونت HIV به شمار می‌رود، و هنگام تفسیر نتایج سایر آزمایش‌ها باید نتیجه اینها را مدنظر قرار داد.

درمان تشکیل می‌دهند.

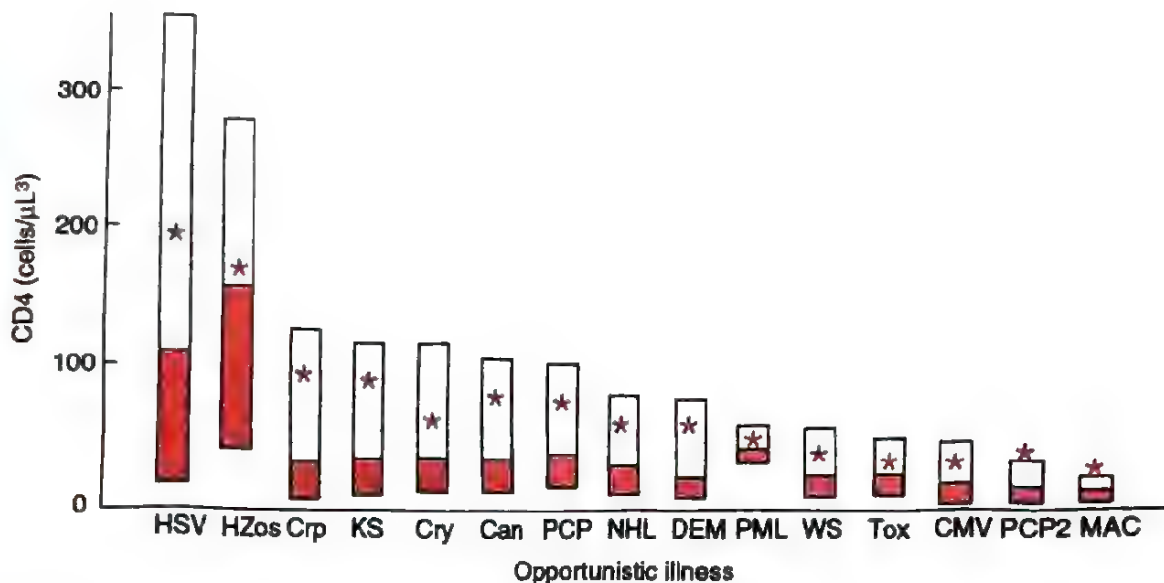
درصد سلول‌های $CD4+ T$ در مقایسه با تعداد آنها شاخص مطمئن‌تری برای ارزیابی عملکرد سیستم ایمنی باشد. درصد ۱۵ در خصوص $CD4+ T$ معادل تعداد $200/\mu L$ می‌باشد.

تعداد سلول‌های $CD4+ T$ اندازه‌گیری تعداد سلول‌های $CD4+ T$ نوعی روش آزمایشگاهی است که عموماً به عنوان بهترین نشانگر وضعیت فوری کفایت ایمنی بیمار مبتلا به عفونت HIV پذیرفته شده است. نشان داده شده که این اندازه‌گیری به خوبی با سطح کفایت ایمنولوژیک ارتباط دارد. بیمارانی که تعداد سلول‌های $CD4+ T$ آنها کمتر از $200/\mu L$ است با خطر زیادی برای ابتلا به عفونت پنوموسیستیس جیرووسی مواجه‌اند، در حالی که در بیماران با تعداد سلول‌های $CD4+ T$ کمتر از $50/\mu L$ خطر عفونت با CMV و میکوباکتریهای کمپلکس میکوباکتریوم آویوم (MAC) و/یا توکسوپلازما گوندی افزایش پیدا می‌کند (شکل ۳۲-۲۰). به محض این که تعداد سلول‌های $CD4+ T$ زیر $200/\mu L$ شد، بیماران باید تحت رژیم دارویی جهت پروفیلاکسی P. جیرووسی قرار بگیرند، و هنگام رسیدن آن به زیر $50/\mu L$ پروفیلاکسی اولیه جهت عفونت MAC اندیکاسیون دارد مگر اینکه بیمار سریعاً بر روی ART قرار بگیرد. همچون هر اندازه‌گیری آزمایشگاهی دیگری، پیش از هر گونه تغییر قابل ملاحظه در مدیریت درمان بیمار تنها براساس شمارش تعداد سلول‌های $CD4+ T$ ، بهتر است این آزمایش دو نوبت انجام شود. در بیماران مبتلا به عفونت HIV باید تعداد سلول‌های $CD4+ T$ را در هنگام تشخیص و سپس هر ۳-۶ ماه اندازه‌گیری کرد. اگر معلوم شود که تعداد این سلول‌ها رو به کاهش است باید آنها را به فواصل کوتاه‌تری اندازه‌گیری کرد. برای بیمارانی که برای حداقل ۲ سال تحت درمان ART بوده‌اند و سطوح HIV RNA به‌طور پایدار کمتر از ۵۰ نسخه در هر میلی‌لیتر و شمارش $CD4$ به میزان ۳۰۰ تا ۵۰۰ در هر میکرولیتر می‌باشد، ممکن است پایش به هر سال کاهش یابد. برای افرادی که شمارش $CD4$ بالای ۵۰۰ در هر میکرولیتر است، پایش شمارش $CD4$ طبق نظر بسیاری، می‌تواند اختیاری باشد. تعداد انگشت شماری از شرایط بالینی وجود دارند که در آن شمارش سلول $CD4+ T$ ممکن است همراه کننده باشد. بیماران با عفونت همزمان HTLV₁/HIV ممکن است تعداد سلول‌های $CD4+ T$ بالا گزارش شود ولی این عدد انعکاس درستی از درجه کفایت سیستم ایمنی‌شان نیست. در بیمارانی که هیپراسپلنیزم دارند یا تحت طحال‌برداری قرار گرفته‌اند و در بیمارانی که به علت داروها مانند IFN- α تحت مهار مغز استخوان قرار گرفته‌اند،

عفونت‌های ناشی از ویروس نقص ایمنی انسانی و سایر رتروویروس‌ها

اندازه‌گیری RNA HIV اندازه‌گیری سطح RNA HIV در سرم یا پلاسما، که با تکیه بر تکنیک‌های بسیار حساس برای تعیین دقیق مقادیر اندک اسیدهای نوکلئیک تسهیل شده است، یکی از بخش‌های اساسی پایش بیماران مبتلا به عفونت HIV را تشکیل می‌دهد. همان طور که در بحث «تشخیص عفونت HIV» گفته شد، تکنیک RT-PCR بیش از سایر روش‌ها رواج دارد. این روش نتیجه خود را به صورت تعداد نسخه‌های RNA HIV در هر میلی‌لیتر از سرم یا پلاسما اعلام می‌کند و می‌تواند حتی ۴۰ کپی از HIV RNA را در هر میلی‌لیتر پلاسما به گونه‌ای قابل اعتماد شناسایی کند. ارزیابی‌های مبتنی بر تحقیق قادر به شناسایی تا یک کپی در میلی‌لیتر است. معمول چنین است که سطوح HIV-RNA پایین‌تر از این مقادیر استانداردهای را با عبارت «غیرقابل شناسایی» توصیف می‌کنند، ولی نباید از این عبارت استفاده کرد چون فاقد دقت است و این تصور اشتباه را ایجاد می‌کند که سطح ویروس معادل صفر است. با استفاده از روش‌های حساستر و دقیق‌تر PCR و با مطالعه‌ی سطوح بافتی ویروس علاوه بر سطوح پلاسمایی آن، عملاً می‌توان HIV RNA را در همه بیماران مبتلا به عفونت HIV شناسایی کرد. یک مورد استثنای مهم آن در بیمارانی است که به دنبال پیوند مغز استخوان از یک اهداکننده هموزیگوت از نظر CCR5 Δ 32، تحت درمان کاهنده‌ی سلولی^۱ قرار گرفته‌اند.

اندازه‌گیری تغییرات سطح RNA HIV در طی زمان، ارزش زیادی در تعیین رابطه میان سطح ویروس و سرعت پیشرفت بیماری (شکل ۲۲-۲۰)، تعیین میزان بازگردش ویروسی، تعیین رابطه میان فعال شدن دستگاه ایمنی و همانندسازی ویروس، و تعیین زمان بروز مقاومت دارویی دارد. مقادیر RNA HIV به شدت تحت تأثیر وضعیت فعالیت دستگاه ایمنی قرار دارند و در شرایط عفونت‌های ثانویه یا ایمن‌سازی ممکن است نوسانات زیادی نشان دهند. به همین دلیل، تصمیم‌گیری‌های مبتنی بر سطح RNA HIV را هرگز نباید برپایه یکبار اندازه‌گیری واحد انجام داد. سطح پلاسمایی RNA HIV را باید در زمان تشخیص عفونت HIV و سپس



شکل ۲۰۲-۳۲ رابطه میان تعداد سلول‌های CD4+ T و بروز بیماری‌های فرصت‌طلب. نمودار ستونی میانه (خط داخل کادرها)، چارک اول (بایین کادرها)، چارک سوم (بالای کادرها)، و میانگین (ستاره) تعداد لنفوسیت‌های CD4+ در زمان بروز بیماری‌های فرصت‌طلب. Can، ازوفازیت کاندیدیایی؛ CMV، عفونت سیتومگالوویروس؛ Crp، کریتوپوریدین؛ Cry، مننژیت کریپتوکی؛ DEM، کمپلکس دمانس AIDS؛ HSV، عفونت ویروس هرپس سیمپلکس؛ HZos، هرپس زوستر؛ KS، سارکوم کاپوزی؛ MAC، باکتری میکمپلکس میکوباکتریوم آویوم؛ NHL، لنفوم غیرهوجکین؛ PCP، پنومونی اولیه پنوموسیستیس جیردوسی؛ PCP2، پنومونی ثانویه پنوموسیستیس جیردوسی؛ PML، لکوانسفالوپاتی چندکانونی پیشرونده؛ Tox، آنسفالیت توکسیلاگونیدی؛ WS، سندرم تحلیل برنده.

رتروویروسی، مقایسه می‌شود. در روشهای فنوتیپی، رشد نمونه‌های ویروس به دست آمده از بیمار در داخل بدن یا سودوویروس‌های ساخته شده ژنتیکی، با رشد گونه‌های مرجع ویروس در حضور یا غیاب داروهای مختلف ضد رتروویروسی مقایسه می‌شود. این آزمایش‌ها برای شناسایی داروهای ضد رتروویروسی که بیمار قبلاً مصرف می‌کرده است و در مورد توصیه به داروهایی که در آینده ممکن است برای بیمار ارزشمند باشد، بسیار مفید هستند. آزمایش مقاومت در هنگام ابتدای تشخیص، و چنانچه درمان در آن هنگام آغاز نشده بود، به هنگام شروع درمان ART توصیه می‌شود. تست مقاومت دارویی همچنین در شرایط شکست ویرولوژیک اندیکاسیون دارد و باید در حالی که بیمار هنوز بر روی رژیم شکست خورده قرار دارد انجام شود که علت آن تمایل مخزن شبه گونه‌های HIV به برگشت سریع به نوع وحشی در غیاب فشارهای انتخابی ART می‌باشد. در صورتی که فرد مجرب و ماهری این آزمایشات را انجام دهد، آزمایشات مقاومت سبب افزایش توانایی کوتاه‌مدت کاهش بار ویروسی به میزان تقریباً ۰/۵ لگاریتم در مقایسه با تغییر داروها صرفاً براساس شرح حال دارویی خواهند شد. علاوه بر کاربرد آزمایش مقاومت جهت کمک به انتخاب داروهای جدید

هر ۳-۶ ماه در بیماران درمان نشده اندازه‌گیری کرد. پس از شروع درمان یا هر گونه تغییر در درمان، باید سطح پلاسمایی RNA HIV را تقریباً هر ۴ هفته یک بار بررسی کرد و این کار را تا زمانی ادامه داد که با ایجاد سطح پایدار جدیدی از RNA HIV، اثربخشی رژیم درمانی مشخص شود. در اکثر مواردی که درمان ضد رتروویروسی مؤثر است، سطح پلاسمایی HIV RNA به کمتر از ۵۰ نسخه در میلی‌لیتر طی ۶ ماه از آغاز درمان خواهد رسید. در طول درمان، سطح RNA HIV را باید هر ۳-۶ ماه یکبار اندازه‌گیری کرد تا تداوم اثربخشی درمان بررسی شود.

آزمایش مقاومت HIV دسترسی به داروهای ضد رتروویروسی متعدد به عنوان انتخابهای درمانی، تمایل زیادی را به امکان اندازه‌گیری حساسیت شبه گونه‌های مختلف ویروس HIV نسبت به داروهای مختلف ضد رتروویروسی سبب شده است. آزمایش مقاومت HIV را می‌توان از طریق اندازه‌گیری ژنوتیپی یا فنوتیپی انجام داد. در روشهای ژنوتیپی، تحلیل توالی ژنوم‌های HIV به دست آمده از بیماران، با توالی ویروس‌های دارای الگوهای شناخته شده مقاومت به داروهای ضد

جدول ۹-۲. ارتباط بین CRP با حساسیت بالا، IL-6 و D-Dimer با مرگ و میر ناشی از تمامی علل در بیماران با عفونت HIV

نشانه	تنظیم نشده		تنظیم شده	
	odds ratio (چهارم / اول)	p	odds ratio (چهارم / اول)	p
Hs-CRP	۲	۰/۰۵	۲/۸	۰/۰۳
IL-6	۸/۳	۰/۰۰۰۱>	۱۱/۸	۰/۰۰۰۱>
D-dimer	۱۲/۴	۰/۰۰۰۱>	۲۶/۵	۰/۰۰۰۱>

نوع کلاسیک فنوتیپی، اطلاعات کمتری در دسترس است که بتوان با آنها ارزش پیش‌بینی آن را ارزشمند شمرد.

سایر آزمایش‌ها تعداد دیگری از روشهای آزمایشگاهی به عنوان نشانگرهای بالقوه فعالیت بیماری HIV مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. از میان اینها می‌توان از این موارد نام برد: کشت کفی ویروس HIV دارای قابلیت همانندسازی از پلاسما، سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی، یا سلول‌های در حال استراحت، خاطره‌ای CD4+ T؛ سطوح در گردش β_2 میکروگلوبولین، گیرنده محلول IL-2، IgA، اینترفرون درون‌زاد حساس به اسید یا TNF- α ؛ و وجود یا فقدان نشانگرهای فعال‌سازی نظیر CD38، HLA-DR و PD-1 در سلول‌های CD8+ T یا CD4+ T. بین شاخص‌های سرولوژی غیراختصاصی التهابی و/یا انعقادی، مثل IL-6، دی‌دایمر و sCD14 و مرگ و میر ناشی از همه علل، همبستگی قوی نشان داده شده است (جدول ۹-۲). با وجود اینکه این اندازه‌گیری‌ها به عنوان نشانگرهای فعالیت بیماری بالارزش‌اند و به افزایش درک ما از پاتوژن بیماری HIV کمک می‌کنند، ولی در حال حاضر نقش مهمی در پایش بیماران مبتلا به عفونت HIV ندارند.

تظاهرات بالینی

پیامدهای بالینی عفونت HIV، طیفی را در بر می‌گیرند که دامنه آن از یک سندرم حاد مرتبط با عفونت اولیه، تا حالت بدون علامت درازمدت، و تا بیماری پیشرفته متغیر است. بهتر است این طور در نظر بگیریم که بیماری HIV در زمان عفونت اولیه شروع می‌شود و طی مراحل مختلفی پیشرفت می‌کند. همان‌طور که قبلاً اشاره شد، همانندسازی فعال ویروس و اختلال

در بیماران با شکست ویرولوژیک، این آزمایش همچنین ممکن است جهت انتخاب آغازین رژیم درمانی در بیماران بدون سابقه‌ی درمان^۱ نیز ارزشمند باشد. این موضوع اخیرالذکر خصوصاً در مناطق جغرافیایی با سطح بالای مقاومت موجود، صدق می‌کند. جهت یک شناسایی دقیق مقاومت، بیمار باید سطح RNA ی HIV-1 بالای mL / کپی ۵۰۰-۱۰۰۰ داشته باشد. سنجش‌های مقاومت در سطوح پایین‌تر ویرمی پلاسما، متزلزل می‌شوند.

ارزیابی‌های گرایش به کورسپتور پس از تأیید ماراویروک^۲ به عنوان اولین آنتاگونیست CCR5 در درمان عفونت HIV، (به ادامه بحث توجه کنید) تعیین توانایی ویروس در پاسخ به این دارو لازم به نظر می‌رسد. در اوایل بیماری، بیماران معمولاً ویروس‌هایی با گرایش به CCR5 دارند که در اواخر بیماری این روند به سوی ویروس‌های CXCR4 تغییر پیدا می‌کند. داروی ضد رتروویروسی ماراویروک تنها علیه ویروس‌های با گرایش به CCR5 موثر است. با توجه به آنکه شاخص‌های ژنوتیپی گرایش سلولی به خوبی مشخص نشده است، باید از ارزیابی فنوتیپی برای تعیین این خصوصیت HIV استفاده کرد. آزمون تروفایل^۳ (Monogram Biosciences) برای این منظور در دسترس است. این سنجش مناطق پوشش در ویروس بیمار را به یک ویروس نشانگر شبیه‌سازی می‌کند که سپس برای آلوده کردن سلول‌های هدف که CCR5 یا CXCR4 را به عنوان کورسپتور خود بیان می‌کنند، به کار می‌رود. این آزمون چندین هفته زمان نیاز دارد و گران است. یک گزینه‌ی دیگر، گزینه‌ی ارزانتری است که از طریق سنجش ژنوتیپ منطقه‌ی V3 ی HIV-1 انجام می‌شود و سپس با استفاده از نوعی الگوریتم کامپیوتری، تمایل ویروسی را از روی توالی آن پیش‌بینی می‌کند. با وجود ارزانتر بودن این سنجش نسبت به

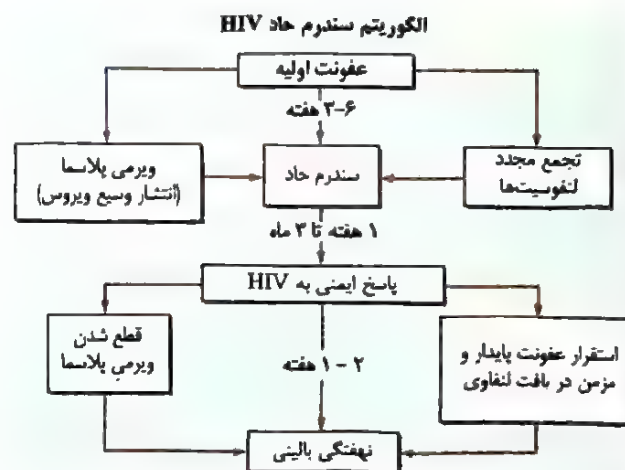
1- therapy - naïve

2- maraviroc

3- Trofile

این یافته‌ها به همراه اوج‌گیری ویرومی پلاسمایی رخ می‌دهند. گزارش شده است که تعدادی از علائم سندرم حاد HIV (تب، بثورات پوستی، فارنژیت، و میالژی) در افرادی که به دلیل تزریق مواد مبتلا به عفونت شده‌اند، کمتر از افرادی رخ می‌دهند که در اثر تماس جنسی به این عفونت دچار شده‌اند. این سندرم نمونه‌ای از سندرم‌های ویروسی حاد است و به منوکلئوز عفونی حاد تشبیه شده است. علائم معمولاً یک تا چند هفته باقی می‌مانند و به تدریج که پاسخ ایمنی بر ضد HIV شکل می‌گیرد و سطح ویرومی پلاسما کاهش می‌یابد، تخفیف پیدا می‌کنند. عفونت‌های فرصت‌طلب در این مرحله از عفونت گزارش شده‌اند که نشان‌دهنده نقص ایمنی ناشی از کاهش تعداد سلول‌های CD4+ T و همچنین احتمالاً ناشی از اختلال عملکرد سلول‌های CD4+ T است که به دلیل اختلالات سلولی ناشی از سیتوکین‌های درون‌زاد و پروتئین‌های ویروسی رخ می‌دهد (جدول ۲۰۲-۵) و با سطوح بسیار بالای ویرومی پلاسمایی مرتبط است.

سیستم مرحله‌بندی Fiebig برای توصیف مراحل مختلف عفونت حاد HIV به کار رفته است که طیف آن از مرحله ۱ (صرفاً HIV RNA مثبت) تا مرحله VI (HIV RNA و وسترن بلات کامل مثبت) می‌باشد. تعدادی از ناهنجاری‌های ایمنولوژیک با سندرم حاد HIV همراهند، نظیر اختلالات چند فازی تعداد زیرگروه‌های لنفوسیتی در گردش. تعداد کل لنفوسیت‌ها و زیرگروه‌های سلول T (CD4+ و CD8+) در ابتدا کاهش پیدا می‌کند. معکوس شدن نسبت سلول‌های CD4+ T به CD8+ بعداً رخ می‌دهد که دلیل آن افزایش تعداد سلول‌های CD8+ T است. در واقع ممکن است یک گسترش انتخابی و گذرا در زیرگروه سلول‌های CD8+ T رخ دهد که از طریق آنالیز گیرنده سلول T قابل شناسایی است (به بالا مراجعه کنید). تعداد کل سلول‌های CD8+ T در گردش ممکن است همچنان بالا باقی بماند یا به حالت طبیعی برگردد؛ با این حال سطوح سلول‌های CD4+ T معمولاً تا اندازه‌ای کاهش یافته باقی می‌ماند، گرچه ممکن است بازگشت مختصری به سمت حالت طبیعی داشته باشد. لنفادنوپاتی تقریباً در ۷۰٪ از افراد مبتلا به عفونت اولیه HIV رخ می‌دهد. اکثر بیماران مبتلا به این سندرم به طور خودبخودی بهبود پیدا می‌کنند و در بسیاری از آنها فقط کاهش مختصری در تعداد سلول‌های CD4+ T رخ می‌دهد که قبل از شروع کاهش پیشرونده آن، برای مدت زمان متغیری ثابت باقی می‌ماند؛ در برخی از افراد تعداد سلول‌های CD4+ T به محدوده طبیعی بازمی‌گردد. تقریباً ۱۰٪ از بیماران پس از



شکل ۲۰۲-۳۳ سندرم حاد HIV. برای توضیح جزئیات به متن مراجعه کنید.

پیشرونده ایمنی در سراسر سیر عفونت HIV در اکثر بیماران رخ می‌دهد. به استثنای افراد نادری که واقعاً کنترل‌کننده‌های ویروسی "برتر" هستند یا دارای عدم پیشرفت درازمدت هستند (مطلب افراد با بقای طولانی‌مدت و افراد بدون پیشرفت در درازمدت و «کنترل‌کننده‌های ماهر» را ببینید)، بیماری HIV در افراد درمان نشده حتی در مراحل نهفته بالینی نیز به شکل غیرقابل اجتنابی پیشرفت می‌کند. از اواسط دهه‌ی ۱۹۹۰، درمان ضد رتروویروسی تأثیر مهمی در جلوگیری از پیشرفت بیماری و معکوس کردن پیشرفت آن در درازمدت در درصد قابل ملاحظه‌ای از بیمارانی که درمان کافی دریافت کرده‌اند داشته است. امروزه، فرد مبتلا به HIV که با ART درمان شده است امید به زندگی نزدیک به طبیعی دارد.

■ عفونت حاد HIV

تقریباً ۷۰-۵۰٪ از افراد مبتلا به عفونت HIV حدود ۳-۶ هفته پس از عفونت اولیه، به یک سندرم بالینی حاد دچار می‌شوند (شکل ۲۰۲-۳۳). درجات مختلفی از شدت بالینی این سندرم گزارش شده است، و گرچه این احتمال مطرح شده است که تبدیل سرمی علامتدار و منجر به مراجعه پزشکی نشان‌دهنده افزایش خطر تسریع سیر بیماری است، به نظر نمی‌رسد که بین سطح ابتدایی اوج‌گیری ویرومی در عفونت حاد HIV و سیر بعدی بیماری ارتباط و همبستگی وجود داشته باشد. یافته‌های بالینی معمول در سندرم حاد HIV در جدول ۲۰۲-۱۰ فهرست شده‌اند؛


جدول ۱-۲۰۲. یافته‌های بالینی در سندرم حاد
HIV

عمومی	نورولوژیک
تب	مننژیت
فارتزیت	آنسفالیت
لنفادنوپاتی	نوروپاتی محیطی
سردرد / درد پشت چشم	میلوپاتی
آرترارژی / میالژی	درماتولوژیک
لتارژی / کسالت	بثورات ماکولو پاپولر
بی‌اشتهایی / کاهش وزن	اریتماتو
تهوع / استفراغ / اسهال	زخم‌های جلدی - مخاطی

فرصت‌طلب ممکن است اولین تظاهر عفونت HIV باشد. طی دوره بدون علامت عفونت HIV، سرعت متوسط کاهش سلول‌های $CD4+ T$ تقریباً $50/\mu L$ در هر سال در یک بیمار درمان نشده است. هنگامی که تعداد سلول‌های $CD4+ T$ به کمتر از $200/\mu L$ تنزل پیدا می‌کند، حالت نقص ایمنی به وجود آمده آنقدر شدید هست که بیمار را با افزایش خطر نئوپلاسم‌ها و عفونت‌های فرصت‌طلب و بروز بیماری بالینی آشکار مواجه سازد.

■ بیماری علامت‌دار

علائم بیماری HIV ممکن است در هر زمانی از سیر عفونت HIV ظاهر شوند. به طور کلی طیف ناخوشی‌های قابل مشاهده با کاهش تعداد سلول‌های $CD4+ T$ تغییر می‌کند. عوارض شدیدتر و کشنده‌تر عفونت HIV در بیمارانی رخ می‌دهد که تعداد سلول‌های $CD4+ T$ آنها کمتر از $200/\mu L$ است. تشخیص AIDS برای تمام افرادی مطرح می‌شود که مبتلا به عفونت HIV با سن ۶ سال و بالاتر و تعداد سلول‌های $CD4+ T$ آنها کمتر از $200/\mu L$ باشد (مرحله ۳، جدول ۲-۲۰۲)، و همچنین برای تمام افراد مبتلا به عفونت HIV که به یکی از بیماری‌های مرتبط با HIV که نشانه نقص شدید ایمنی سلولی هستند، مبتلا باشند (جدول ۱-۲۰۲). با وجود اینکه عوامل مسبب عفونت‌های ثانویه مشخصاً ارگاناسم‌های فرصت‌طلبی نظیر *P. جیرووسی*، میکوباکتری‌های آتیبیک، CMV، و ارگاناسم‌های دیگری هستند که به طور معمول و در غیاب اختلال دستگاه ایمنی باعث ایجاد بیماری نمی‌شوند، اما پاتوژن‌های شایع باکتریایی و میکوباکتریایی نیز از جمله این عوامل هستند. متعاقب کاربرد گسترده درمان ART و اتخاذ روش‌هایی برای پیش‌گیری از عفونت‌های فرصت‌طلب (جدول ۱-۲۰۲)، میزان بروز این عفونت‌های ثانویه کاهش چشمگیری پیدا کرده است (شکل ۲۰۲-۳۴). به طور کلی طیف بالینی بیماری HIV دائماً در حال تغییر است، چون هرچه می‌گذرد طول عمر این بیماران بیشتر می‌شود و رویکردهای تازه‌تر و بهتری برای درمان و پیشگیری در این بیماران ابداع می‌شود. بیماران مبتلا به عفونت HIV، علاوه بر اختلالات مشخصه‌ی ایدز، به میزان بیشتری به بیماری‌های شدید غیرایندز مثل سرطان‌های غیرمرتبط با ایدز و بیماری‌های قلبی عروقی، کلیوی و کبدی دچار می‌شوند. حوادث

عفونت اولیه و حتی پس از ناپدید شدن علائم ابتدایی، سیر برق‌آسایی از اختلالات ایمنی و بالینی را نشان می‌دهند. در اکثر بیماران، عفونت اولیه با یا بدون سندرم حاد، دوره طولانی از نهفتگی بالینی یا فعالیت پنهانی اندک بیماری را در پی دارد.

■ مرحله بدون علامت - نهفتگی بالینی

فاصله زمانی میان عفونت اولیه تا پیدایش بیماری بالینی بسیار متغیر است، ولی طول متوسط آن در بیماران درمان نشده تقریباً ۱۰ سال است. همان طور که قبلاً تأکید شد، بیماری HIV و همانندسازی فعال ویروس در طول این دوره بدون علامت به طور مداوم و پیشرونده ادامه دارد. سرعت پیشرفت بیماری مستقیماً با سطح RNA ی HIV در ارتباط است. بیماران که سطوح بالایی از RNA ی HIV در پلاسما دارند در مقایسه با آنهایی که سطح RNA ی HIV پایینی دارند سریعتر به طرف بیماری علامت‌دار پیشرفت می‌کنند (شکل ۲۰۲-۲۲). برخی از بیماران که اصطلاحاً دارای عدم پیشرفت درازمدت^۱ خوانده می‌شوند تا مدتهای طولانی کاهش اندکی در تعداد سلول‌های $CD4+ T$ نشان می‌دهند و یا اصولاً تعداد این سلول‌ها در آنها کاهش پیدا نمی‌کند. این بیماران عموماً سطوح بسیار پایینی از RNA ی HIV دارند؛ در زیرگروهی از این افراد که گزیده‌ی عدم پیشرفت کنندگان^۲ نامیده می‌شوند، میزان RNA ی HIV کمتر از ۵۰ کپی در هر میلی‌لیتر است. گروه دیگری از بیماران علی‌رغم این حقیقت که تعداد سلول‌های $CD4+ T$ آنها به طور پیشرونده و ثابت تا سطوح بسیار پایینی کاهش پیدا می‌کند، کاملاً بدون علامت باقی می‌مانند. در این بیماران، ظهور یک بیماری

1- long - term nonprogressors

2- elite nonprogressors

جدول ۱۱-۲۰۲. گایدلاین ۲۰۱۳ NIH/CDC/IDSA برای پیشگیری عفونت‌های فرصت‌طلب در اشخاص آلوده به HIV

پاتوژن	اندیکاسیون‌ها	انتخاب اول	جایگزین‌ها
توصیه شده به عنوان استاندارد، مراقبت‌های پیش‌گیری اولیه و ثانویه			
پنوموسیتیس جیرودسی	تعداد T CD4+ < ۲۰۰/μL یا کاندیدایز دهانی - حلقی یا سابقه قبلی PCP	تری متوپریم / سولفامتوکسازول (TMP/SMX) یک قرص DS qd به صورت خوراکی یا TMP/SMX ، یک قرص SS qd به صورت خوراکی	داپسون ۵۰ mg دوبار در روز خوراکی یا ۱۰۰ mg/d خوراکی یا داپسون ۵۰ mg/d خوراکی + پیریمتامین ۵۰ mg در هفته خوراکی + لکوورین ۲۵ mg در هفته خوراکی یا (داپسون ۲۰۰ mg خوراکی + پیریمتامین ۷۵ mg خوراکی + لکوورین ۲۵ mg خوراکی در هفته) یا آئروسول پنتامیدین ۳۰۰ mg از طریق افشانه Respirgard II هر ماه، یا آتوواکون ۱۵۰۰ mg/d خوراکی؛ یا TMP/SMX یک قرص DS خوراکی ۳ بار در هفته
میکوباکتریوم توبرکولوزیس حساس به ایزونیازید	آزمون پوستی < ۵ mm یا سابقه آزمون مثبت بدون درمان یا تماس نزدیک با فرد مبتلا به TB فعال ریوی یا نتیجه سنجش رهاسازی IFN-γ مثبت مشابه موارد احتمال بالای تماس با TB مقاوم به دارو	(ایزونیازید ۳۰۰ mg خوراکی + پیریدوکسین ۲۵ mg/d خوراکی) روزانه تا ۹ ماه یا ایزونیازید ۹۰۰ mg خوراکی ۲ بار در هفته + پیریدوکسین ۲۵ mg/d خوراکی روزانه تا ۹ ماه	ریفابوتین (تنظیم دوز براساس رژیم ART) یا ریفامپین ۶۰۰ mg qd تا ۴ ماه
مقاوم به دارو	مشاوره با متخصصین بهداشت عمومی منطقه		
کپلکس میکوباکتریوم آریوم	تعداد سلول T CD4+ > ۵۰/μL مگر ART سریعاً آغاز شود	آزیترومایسین ۱۲۰۰ mg در هفته خوراکی یا ۶۰۰ mg دو بار در هفته به صورت خوراکی یا کلاریترومایسین ۵۰۰ mg دو بار در روز خوراکی	ریفابوتین (تنظیم دوز براساس رژیم cART)
	سابقه اثبات شده بیماری منتشر ممکن است پس از شروع ART، پروفیلاکسی را متوقف کرد.	کلاریترومایسین ۵۰۰ mg دوبار در روز خوراکی + اتامبوتول ۱۵ mg/kg/d خوراکی	آزیترومایسین ۶۰۰-۵۰۰ mg/d خوراکی + اتامبوتول ۱۵ mg/kg/d خوراکی

جدول ۲۰۲-۱۱. گایدلاین ۲۰۱۳ NIH/CDC/IDSA برای پیشگیری عفونت‌های فرصت طلب در اشخاص آلوده به HIV (ادامه)

پاتوژن	الدیکاسیون‌ها	انتخاب اول	جایگزین‌ها
توکسوپلازما گوندی	آنتی‌بادی IgG TOXO مثبت و تعداد سلول $CD4^+ T < 100/\mu L$	TMP/SMZ یک قرص qd به صورت خوراکی	TMP/SMZ یک قرص DS ۳ بار در هفته خوراکی یا TMP/SMZ یک قرص SS روزانه خوراکی یا داپسون ۵۰mg/d خوراکی + پیریمتامین ۵۰mg در هفته خوراکی + لکوورین ۲۵mg در هفته خوراکی یا (داپسون ۲۰۰mg خوراکی + پیریمتامین ۷۵mg خوراکی + لکوورین ۲۵mg خوراکی) در هفته یا آتوواکون ۱۵۰۰mg خوراکی روزانه \pm (پیریمتامین ۲۵mg خوراکی + لکوورین ۱۰mg خوراکی) در روز
سابقه آنسفالیت توکسوپلاسموز و تعداد $CD4^+ T < 200/\mu L$ اگر تعداد سلول‌های $CD4^+ T$ بیشتر از $200/\mu L$ برای ۳ ماه یا بیشتر باشد، می‌توان درمان را متوقف کرد.	سولفادیازین ۴۰۰۰-۲۰۰۰mg در ۲-۴ دوز منقسم روزانه، خوراکی + پیریمتامین ۵۰-۲۵mg/d خوراکی + لکوورین ۲۵-۱۰mg/d خوراکی	کلیندامایسین ۶۰۰mg هر ۸ ساعت خوراکی + پیریمتامین ۵۰-۲۵mg روزانه خوراکی + لکوورین ۲۵-۱۰mg روزانه خوراکی یا TMP-SMX یک قرص DS دو بار در روز یا آتوواکون ۱۵۰۰-۷۵۰mg دو بار در روز خوراکی \pm (پیریمتامین ۲۵mg روزانه خوراکی + لکوورین ۱۰mg روزانه خوراکی) یا سولفادیازین ۴۰۰۰-۲۰۰۰mg روزانه (در ۲-۴ دوز منقسم) خوراکی	سولفادیازین ۴۰۰۰-۲۰۰۰mg در ۲-۴ دوز منقسم روزانه، خوراکی + پیریمتامین ۵۰-۲۵mg/d خوراکی + لکوورین ۲۵-۱۰mg/d خوراکی
ویروس واریسلا زوستر	تماس قابل ملاحظه با آبله مرغان یا زونا در بیماران بدون هیچ سابقه ایمن‌سازی یا تماس قبلی با هر کدام از آنها	ایمنوگلوبولین واریسلا زوستر عضلانی ظرف ۱۰ روز از تماس (۷۴۷۷-۸۴۳-۸۰۰)	آسیکلوویر ۸۰۰mg خوراکی ۵ بار در روز برای مدت ۵ تا ۷ روز یا والاسیکلوویر ۱g خوراکی، سه بار در روز برای ۷-۵ روز

جدول ۱۱-۲۰۲. گایدلاین ۲۰۱۳ NIH/CDC/IDSA برای پیشگیری عفونت‌های فرصت‌طلب در اشخاص آلوده به HIV (ادامه)

پاتوژن	اندیکاسیون‌ها	انتخاب اول	جایگزین‌ها
کریپتوکوکوس تنوفورمانس	سابقه بیماری اثبات شده در صورتیکه شمارش $TCD4 > 100/\mu L$ باشد، شواهدی از عفونت قارچی فعال نباشد و سطح RNA HIV کمتر از ۵۰۰ کپی در هر میلی‌لیتر برای بیشتر از ۳ ماه وجود داشته باشد، می‌توان پروفیلاکسی را متوقف کرد.	فلوکونازول ۲۰۰mg/d خوراکی	ایتراکونازول ۲۰۰mg/d خوراکی
هستوبلازما کپولاتوم	سابقه بیماری اثبات شده یا شمارش $CD4+ T$ کمتر از ۱۵۰ در میکرولیتر و میزان خطر بالا باشد (مناطق اندمیک یا مواجهه‌ی شغلی) پس از یکسال اگر $TCD4+ >$ و بیش از $150/\mu L$ بیمار برای بیشتر یا مساوی از ۶ ماه تحت درمان ART باشد، می‌توان پروفیلاکسی را متوقف کرد.	ایتراکونازول ۲۰۰mg دو بار در روز خوراکی	فلوکونازول ۴۰۰mg روزانه خوراکی
کوکیدیوایدس اییتی	سابقه بیماری اثبات شده یا سرولوژی مثبت و شمارش سلول $CD4+ T$ کمتر از $250/\mu L$ در صورتی که از منطقه اندمیک باشد. [در این مورد اگر به مدت ۶ ماه، $CD4 \geq 250$ بود، می‌توان پروفیلاکسی را متوقف کرد].	فلوکونازول ۴۰۰mg خوراکی روزانه	
پنی‌سیلیوم مارنفتی (marneffei)	سابقه بیماری اثبات شده. بیماران با تعداد $CD4+ T$ کمتر از ۱۰۰ که در مناطق تایلند شمالی، جنوب چین، یا ویتنام زندگی می‌کنند یا اقامت دارند. در بیمارانی که تحت درمان ARV هستند و به مدت ۶ ماه یا بیشتر، $CD4 > 100/\mu L$ می‌باشد می‌توان پیشگیری ثانویه را قطع کرد.	ایتراکونازول ۲۰۰mg روزانه خوراکی	فلوکونازول ۴۰۰mg خوراکی یکبار در هفته
گونه‌های سالمونلا	سابقه باکتریی راجعه	سیپروفلوکساسین ۵۰۰mg دو بار در روز خوراکی تا ۶ ماه یا بیشتر	

جدول ۱۱-۲۰۲. گایدلاین ۲۰۱۳ NIH/CDC/HDSA برای پیشگیری عفونت‌های فرصت‌طلب در اشخاص آلوده به HIV (ادامه)

پاتوژن	اندیکاسیون‌ها	انتخاب اول	جایگزین‌ها
بارتونلا	عفونت قبلی	داکسی‌سیکلین ۲۰۰mg روزانه	
	اگر بیش از ۳ ماه، شمارش سلول CD4+ T بیشتر از $200/\mu L$ باشد، می‌توان درمان را قطع کرد.	خوراکی، یا آزیترومایسین ۱۲۰۰mg هفتگی خوراکی یا کلاریترومایسین ۵۰۰mg دو بار در روز خوراکی	
سیتومگالوویروس	سابقه بیماری اعضای انتهایی (end-organ)	والگانسیکلوویر ۹۰۰mg، دو بار در روز خوراکی	سیدوفوویر ۵mg/kg یک هفته در میان وریدی + پروبنسید یا فوسکارنت ۹۰-۱۲۰ میلی‌گرم / کیلوگرم در روز به صورت وریدی
	اگر تعداد سلول‌های CD4+ T $< 100/\mu L$ به مدت ۶ ماه باشد و هیچ مدرکی از عفونت فعال CMV نباشد، می‌توان پیش‌گیری را متوقف کرد در صورت سابقه رتینیت و شمارش سلول‌های CD4+ T کمتر از $100/\mu L$ باید مجدداً درمان را شروع کرد.		

این‌سازی‌هایی که عموماً توصیه می‌شوند

ویروس هپاتیت B	تمام بیماران آسیب‌پذیر (آنتی HBc و آنتی HBs منفی)	واکسن هپاتیت B: ۳ دوز	
ویروس هپاتیت A	تمام بیماران آسیب‌پذیر (آنتی HAV منفی)	واکسن هپاتیت A: ۲ دوز	
ویروس آنفلوانزا	همه بیماران سالی یکبار	واکسن سه‌گانه ویروس آنفلوانزای غیرفعال یک دوز در سال	اوسلتامیویر (Osetamivir) ۷۵mg میلی‌گرم خوراکی در روز یا ریمانتادین یا آمانتادین ۱۰۰mg خوراکی دو بار در روز (فقط آنفلوانزای A)

جدول ۱۱-۲۰۲ گایدلاین ۲۰۱۳ NIH/CDC/IDSA برای پیشگیری عفونت‌های فرصت‌طلب در اشخاص آلوده به HIV (ادامه)

پاتوژن	اندیکاسیون‌ها	انتخاب اول	جایگزین‌ها
استریتوکوک پنومونیه	تمام بیماران، ترجیحاً قبل از اینکه تعداد T CD4+ به $200/\mu\text{L}$ یا کمتر برسد	واکسن کنژوگه‌ی پنوموکوک (۱۳) 0.5mL عضلانی یک بار و به دنبال آن اگر تعداد سلول‌های T CD4+ بالای ۲۰۰ عدد در هر میکرولیتر باشد، در ۸ هفته یا بیشتر واکسن پلی‌ساکارید پنوموکوکی (۲۳) استفاده شود. بیماران که در ابتدا هنگامی که تعداد سلول‌های T CD4+ زیر $100/\mu\text{L}$ بود ایمن‌سازی شدند و سپس تعداد سلول‌های T CD4+ بالای $200/\mu\text{L}$ می‌شود، مجدداً ایمن‌سازی شوند.	واکسن HPV؛ ۳ دوز
ویروس پاپیلومای انسانی	تمام بیماران ۱۳-۲۶ ساله		
توصیه شده برای پیش‌گیری از عودهای شدید یا مکرر			
هرپس سیمپلکس	عودهای مکرر / شدید	والاسیکلوویر 500mg دو بار در روز خوراکی یا آسیکلوویر 400mg دو بار در روز خوراکی یا فامسیکلویر 500mg دو بار در روز خوراکی	
کاندیدا	عودهای مکرر / شدید	فلوکونازول $100-200\text{mg/d}$ پوساکونازول 400mg دو بار در روز به صورت خوراکی	

اختصارات: DS، قدرت دوبرابر؛ SS، قدرت یک برابر؛ PCP، پنومونی پنوموسیستیس *Pneumocystis jirovecii*، TB، توبرکولوز؛ ARV، ضد رتروویروس؛ qd روزانه.

مجموع لازم به تأکید است که یکی از عناصر کلیدی در درمان عوارض علامت‌دار بیماری HIV، خواه اولیه باشند یا ثانویه، عبارت است از کنترل مطلوب همانندسازی HIV از طریق کاربرد درمان ART و انجام پیشگیری اولیه و ثانویه برای عفونت‌های فرصت‌طلب در صورت لزوم.

بیماری‌های دستگاه تنفسی برونشیت حاد و سینوزیت در تمام مراحل عفونت HIV شایع‌اند. شدیدترین موارد معمولاً در بیماران رخ می‌دهند که تعداد سلول‌های T CD4+ آنها کمتر

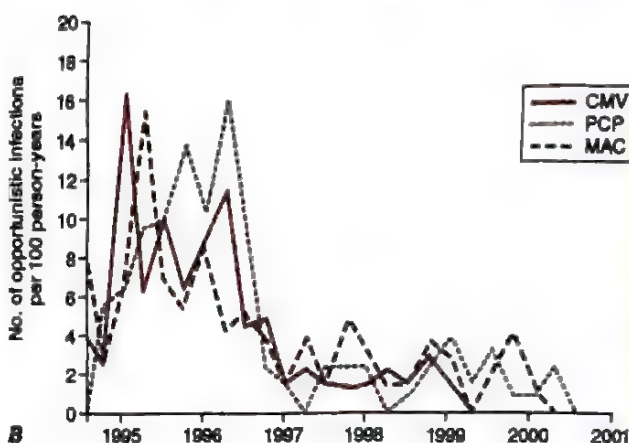
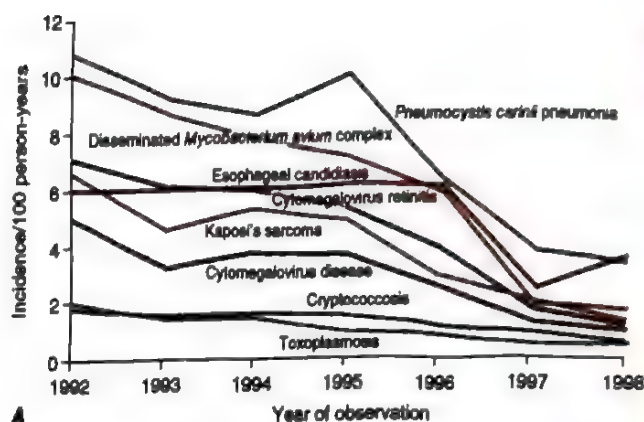
غیرمرتبط با ایدز بر بار بیماری در بیماران مبتلا به عفونت HIV که به‌طور موفق با ART درمان شده‌اند، غلبه دارد (جدول ۴-۲۰۲). در کشورهای توسعه یافته، بیماری‌های مرتبط با ایدز مسئول فقط حدود ۲۵٪ موارد مرگ در بیماران مبتلا به عفونت HIV می‌باشند. درصد مشابهی از مرگ به دلیل بدخیمی‌های غیرمرتبط با AIDS رخ می‌دهد، و بیماری قلبی عروقی و بیماری کبدی هر کدام مسئول حدود ۱۵٪ موارد مرگ هستند. پزشک یک بیمار مبتلا به HIV باید به خوبی از طب داخلی عمومی و بیماری‌های فرصت‌طلب مرتبط با HIV آگاهی داشته باشد. در



سینوس‌ها دیده شود. برخلاف سیر این عفونت در سایر گروه‌های بیماران، موکرومیکوز سینوس‌ها در مبتلایان به عفونت HIV ممکن است آهسته‌تر پیشرفت کند. در این شرایط، دریدمان موضعی مکرر و تهاجمی به همراه تجویز موضعی و سیستمیک آمفوتریسین B ممکن است برای درمان مؤثر لازم باشد.

بیماری ریوی یکی از شایع‌ترین عوارض عفونت HIV است. شایع‌ترین تظاهر بیماری ریوی، پنومونی است. سه مورد از شایع‌ترین ۱۰ بیماری مرتبط با ایدز، پنومونی باکتریایی راجعه، توبرکلوز و پنومونی با علت قارچ تک‌سلولی P. جیرووسی، هستند. سایر علل ارتشاح ریوی عبارت‌اند از سایر عفونت‌های میکوباکتریایی، سایر عفونت‌های قارچی، پنومونیت بینابینی غیراختصاصی، سارکوم کاپوزی (KS) و لنفوم.

شیوع پنومونی باکتریال در افراد مبتلا به عفونت HIV به میزان ۲-۸/۱۰۰ مورد در هر ۱۰۰ نفر در سال افزایش پیدا می‌کند. به نظر می‌رسد که بیماران مبتلا به عفونت HIV مخصوصاً مستعد ابتلا به عفونت با ارگانیزم‌های کپسول‌دار هستند. استرپتوکوک پنومونه (فصل ۱۴۱) و هموفیلوس آنفلوانزا (فصل ۱۵۲) مسئول اکثر موارد پنومونی باکتریایی در مبتلایان به AIDS هستند. این ممکن است پیامد تغییر عملکرد سلول B و / یا نقایص عملکرد نوتروفیل باشد که ثانویه به بیماری HIV رخ می‌دهد (به مطالب بالا مراجعه کنید). وقوع پنومونی‌های ناشی از استافیلوکوک طلایی (فصل ۱۴۲) و P. آئروژنوزا (فصل ۱۵۹) هم در بیماران مبتلا به HIV بیشتر گزارش شده است. ابتلا به عفونت استرپتوکوک پنومونی (پنوموکوک) ممکن است زودرس‌ترین عفونت جدی در بیماران مبتلا به بیماری HIV باشد. این عفونت می‌تواند به صورت پنومونی، سینوزیت، و/یا باکتری می تظاهر کند. در بیماران مبتلا به عفونت HIV درمان نشده، میزان بروز پنومونی پنوموکوکی ۶ برابر و میزان بروز باکتری می پنوموکوکی ۱۰۰ برابر افزایش پیدا می‌کند. بیماری پنوموکوکی ممکن است در بیمارانی دیده شود که دستگاه ایمنی نسبتاً سالمی دارند. در یک مطالعه، تعداد پایه سلول‌های CD4+ T در زمان اولین دوره پنومونی پنوموکوکی تقریباً ۳۰۰/μL بود. حقیقت جالب توجه آنکه به نظر می‌رسد پاسخ التهابی به عفونت پنوموکوکی، با تعداد سلول‌های CD4+ T متناسب است. به دلیل این خطر بالای بیماری پنوموکوکی، ایمن‌سازی با واکسن کنژوگه‌ی پنوموکوکی و به دنبال آن ایمن‌سازی یادآور با واکسن پلی‌ساکاریدی پنوموکوکی ۲۳



شکل ۳۴-۲۰۲ A. کاهش میزان بروز عفونت‌های فرصت‌طلب و سارکوم کاپوزی در افراد آلوده به HIV با تعداد سلول‌های CD4+ T کمتر از ۱۰۰/μL از ۱۹۹۸-۱۹۹۲ B. میزان بروز سه ماه یکبار عفونت‌های سیتومگالوویروس (CMV)، پنومونی پنوموسیتیس جیرووسی (PCP) و کمپلکس میکوباکتریوم آویوم (MAC) از ۱۹۹۵ تا ۲۰۰۱.

است. سینوزیت به صورت تب، احتقان بینی، و سردرد تظاهر می‌کند. تشخیص به وسیله CT یا MRI انجام می‌شود. سینوس‌های ماگزیلاری شایع‌ترین سینوس‌های درگیر هستند؛ با این حال این بیماری در سینوس‌های اتموئید، اسفنوئید، و فرونتال نیز به فراوانی دیده می‌شود. بعضی از بیماران ممکن است بدون درمان آنتی‌بیوتیکی بهبود پیدا کنند، ولی بهبود رادیوگرافیک در بیمارانی که درمان ضد میکروبی دریافت می‌کنند سریع‌تر و کامل‌تر حاصل می‌شود. احتمالاً این میزان بالای بروز سینوزیت، در نتیجه افزایش فراوانی عفونت با ارگانیزم‌های کپسول‌دار نظیر هموفیلوس آنفلوانزا و استرپتوکوک پنومونه رخ می‌دهد. اگر تعداد سلول‌های CD4+ T پایین باشد ممکن است عفونت‌های موکرومیکوز

دم تشدید می‌شود و به صورت بُرنده یا سوزشی توصیف می‌شود. PCP مرتبط با HIV ممکن است سیر بطئی و آهسته‌ای داشته باشد که با هفته‌ها علائم مبهم مشخص می‌شود و باید در تشخیص‌های افتراقی تب، شکایات ریوی، یا کاهش وزن بدون توجه در هر بیمار مبتلا به عفونت HIV و تعداد سلول‌های CD4+ T کمتر از ۲۰۰/μL در نظر گرفته شود. شایع‌ترین یافته در رادیوگرافی قفسه‌سینه عبارت است از طبیعی بودن عکس (در صورتی که شک به بیماری در مراحل اولیه آن مطرح شده باشد) یا یک ارتشاح بینایی خفیف و دوطرفه. یافته کلاسیک به صورت ارتشاح متراکم اطراف ناف ریه معمولاً در بیماران مبتلا به AIDS مشاهده نمی‌شود. در بیماران مبتلا به PCP که برای پیشگیری از آئروسول پنتامیدین استفاده کرده‌اند ممکن است در رادیوگرافی قفسه‌سینه، بیماری حفرهای لوب فوقانی مشاهده شود که مشابه توبرکولوز است. یافته‌های دیگر رادیوگرافی قفسه سینه که شیوع کمتری دارند عبارت‌اند از ارتشاح‌های لوبی و افیوژن‌های جنبی. CT اسکن با مقاطع نازک، ممکن است تظاهرات پراکنده شیشه مات^۱ نشان دهند ارزیابی معمول آزمایشگاهی معمولاً کمک چندانی به تشخیص افتراقی PCP نمی‌کند. لکوسیتوز خفیف شایع است، گرچه ممکن است در بیمارانی که از قبل نوتروپنی داشته‌اند مشهود نباشد. افزایش لاکتات دهیدروژناز شایع است. بررسی گازهای خون شریانی ممکن است نشان‌دهنده هیپوکسمی همراه با کاهش PaO₂ و افزایش شیب شریانی - جابج‌های (a-A) باشد اندازه‌گیری گازهای خون شریانی علاوه بر اینکه به تشخیص PCP کمک می‌کند، اطلاعات مهمی نیز برای مرحله‌بندی شدت بیماری و هدایت درمان فراهم می‌نماید (به ادامه مطلب توجه کنید). تشخیص قطعی PCP مستلزم مشاهده‌ی ارگانیسم در نمونه‌هایی از خلط تحریک‌شده، شستشوی برونشی - آلوئولی، بیوپسی از خلال برونش، یا بیوپسی باز ریه به دست آمده باشد، است. در مواردی که مطالعات بافت‌شناسی نتوانند تشخیص را مسجل کنند، از PCR برای شناسایی توالی‌های اختصاصی DNA مربوط به P. جیرووسی در نمونه‌های بالینی استفاده شده است.

علاوه بر پنومونی، تعدادی از مشکلات بالینی دیگر نیز در بیماران آلوده به HIV گزارش شده‌اند که به دلیل عفونت با P. جیرووسی ایجاد می‌شوند. درگیری گوش ممکن است به

ظرفیتی یکی از اقدامات پیش‌گیرانه‌ای است که عموماً برای بیماران مبتلا به عفونت HIV توصیه می‌شود. این ایمن‌سازی هنگامی که تعداد سلول‌های CD4+ T بالای ۲۰۰/μL باشد، مؤثرتر است و در صورتی که به بیماران دارای CD4+ T پایین‌تر داده شود، باید زمانی که تعداد آنها ۶ ماه بالای ۲۰۰ باشد، مجدداً تکرار شود. گرچه دستورالعمل واضحی وجود ندارد، اما تکرار ایمن‌سازی هر ۵ سال منطقی به نظر می‌رسد. بروز پنومونی باکتریال در صورت ترک سیگار، نصف می‌شود.

پنومونی پنوموسیستیس (PCP) که توسط قارچ P. جیرووسی ایجاد می‌شود و زمانی نشانه اصلی AIDS به شمار می‌رفت، به دنبال ظهور رژیم‌های پیش‌گیرانه مؤثر و کاربرد گسترده درمان ART، از نظر میزان بروز کاهش چشمگیری پیدا کرده است. با این حال این بیماری به تنهایی شایع‌ترین علت پنومونی در مبتلایان به عفونت HIV در ایالات متحده محسوب می‌شود و می‌تواند به عنوان عامل احتمالی ۲۵٪ موارد پنومونی در بیماران با عفونت HIV شناسایی شود، و میزان بروز آن حدود ۱ مورد در هر ۱۰۰ نفر در سال است. تقریباً ۳۰٪ از موارد PCP مرتبط با HIV در بیمارانی رخ می‌دهد که از وضعیت HIV خود باخبر نیستند. بیشترین خطر PCP در بیمارانی مشاهده می‌شود که قبلاً یک بار به PCP مبتلا شده‌اند و نیز آنهایی که تعداد سلول‌های CD4+ T کمتر از ۲۰۰/μL دارند. به‌طور کلی، ۷۹٪ بیماران با PCP شمارش سلول CD4+ T کمتر از ۱۰۰/μL و ۹۵٪ بیماران شمارش سلول CD4+ T کمتر از ۲۰۰/μL دارند. تب مکرر، تعریق شبانه، برفک، و کاهش وزن غیرقابل توجه نیز با افزایش میزان بروز PCP ارتباط دارند. بنا به همین دلایل، قویاً توصیه می‌شود که تمام بیماران دارای سلول‌های CD4+ T کمتر از ۲۰۰/μL (یا درصد $CD4^+ > 15$) برخی از شکل‌های پیشگیری PCP را دریافت کنند. در حال حاضر در بیماران شناخته شده مبتلا به عفونت HIV که پیشگیری و درمان مناسب ART دریافت می‌کنند، میزان بروز PCP تقریباً به صفر رسیده است. در حال حاضر در ایالات متحده، عفونت اولیه PCP هنگامی رخ می‌دهد که تعداد سلول‌های CD4+ T به‌طور متوسط ۳۶/μL است، در حالی که PCP ثانویه در زمانی رخ می‌دهد که میانگین تعداد سلول‌های مذکور ۱۰/μL است.

بیماران مبتلا به PCP عموماً با تب و سرفه تظاهر می‌کنند و معمولاً سرفه بدون خلط است یا اگر خلط‌دار باشد فقط مقادیر اندکی خلط سفید ایجاد می‌کند. این بیماران ممکن است از یک درد قفسه سینه پشت جناغی مشخص شکایت کنند که در هنگام

1- ground-glass

صورت یک عفونت اولیه دیده شود که به صورت یک توده پولیپی شکل در مجرای شنوایی خارجی تظاهر می‌کند. در بیمارانی که برای پیشگیری از PCP آئروسول پنتامیدین استفاده می‌کنند ممکن است انواع مختلفی از تظاهرات خارج ریوی P. جیرووسی مشاهده شود. این تظاهرات عبارت‌اند از ضایعات چشمی در مشیمیه، یک واسکولیت نکروزدهنده که شبیه بیماری برگر^۱ است، هیپوپلازی مغز استخوان، و انسداد روده. اندامهای دیگری که درگیر شده‌اند عبارت‌اند از غدد لنفاوی، طحال، کبد، کلیه، پانکراس، قلب، پریکارد، تیروئید، و غدد فوق کلیوی. عفونت اعضا ممکن است با ضایعات کیستی همراه باشد که در CT یا سونوگرافی به صورت کلسیفیه به نظر می‌رسند.

درمان استاندارد PCP یا پنوموسیستوز منتشر، تری متوپریم / سولفامتوکسازول (TMP/SMX) است. در بیماران مبتلا به عفونت HIV که TMP/SMX دریافت می‌کنند میزان بالایی از بروز عوارض جانبی (۸۵-۲۰٪)، مخصوصاً بثورات پوستی و سرکوب مغز استخوان مشاهده می‌شود. درمانهای جایگزین برای موارد خفیف تا متوسط PCP عبارت‌اند از داپسون / تری متوپریم کلیندامایسین / پریماکین و آتوواکون. پنتامیدین داخل وریدی درمان انتخابی موارد شدید بیماری در افرادی است که قادر به تحمل TMP/SMX نیستند. برای بیماران دارای $PaO_2 > 70$ میلی‌متر جیوه یا شیب $A - a < 35$ میلی‌متر جیوه، درمان کمکی با گلوکوکورتیکوئیدها را باید علاوه بر داروهای اختصاصی ضد میکروبی به کار برد. به طور کلی درمان را باید تا ۲۱ روز ادامه داد و پس از آن پیشگیری ثانویه انجام داد. تمام افراد آلوده به HIV که قبلاً به PCP دچار شده‌اند، تمام بیمارانی که تعداد سلول‌های $CD4+ T$ آنها کمتر از $200/\mu L$ است یا درصد $CD4$ آنها کمتر از ۱۵ است، تمام بیماران مبتلا به تب بدون توجیه به مدت بیش از ۲ هفته، و تمام بیمارانی که سابقه اخیر کاندیدیاز دهانی - حلقی دارند، می‌بایست درمان پیشگیرانه برای PCP دریافت کنند. رژیم ارجح برای پیشگیری، TMP/SMX است که به صورت یک قرص با دو برابر قدرت به صورت روزانه استفاده می‌شود. این رژیم همچنین سبب حفاظت در برابر توکسوپلاسموز و برخی از پاتوژن‌های باکتریایی دستگاه تنفسی می‌شود. برای بیمارانی که نمی‌توانند TMP/SMX را تحمل کنند، درمانهای جایگزین عبارت‌اند از داپسون به اضافه پیریمتامین و لکوورین، آئروسول پنتامیدین که به وسیله افشاننده Respigard II تجویز می‌شود، و آتوواکون^۲. در بیماران تحت درمان ART که در آنها سرکوب HIV به خوبی حفظ شده (> 50 نسخه در هر میلی‌لیتر)

و تعداد سلول‌های $CD4+ T$ آنها بیش از $200/\mu L$ است و این وضع حداقل ۳ ماه ادامه پیدا می‌کند، می‌توان پیشگیری اولیه یا ثانویه برای PCP را قطع کرد.

زمانی تصور می‌شد که میکوباکتریوم توبرکلوزیس در ایالات متحده در حال ریشه کن شدن است، ولی با همه گیر شدن HIV مجدداً شیوع آن افزایش یافته است (فصل ۱۷۳). تقریباً یک سوم تمام مرگ‌های مرتبط با AIDS در سراسر جهان با TB همراه‌اند و TB علت اولیه مرگ در ۱۵-۱۰ درصد بیماران مبتلا به HIV را تشکیل می‌دهد. در ایالات متحده تقریباً ۵٪ از بیماران مبتلا به AIDS که درمان نشده‌اند به TB فعال دچار هستند. عفونت HIV خطر بروز TB فعال را در مقایسه با جمعیت با HIV منفی، ۱۰۰ برابر افزایش می‌دهد. در فرد بدون علامت HIV منفی با تست پوستی PPD مثبت، خطر فعال شدن مجدد TB در سال حدود ۱٪ است. در مورد بیماران مبتلا به عفونت درمان نشده HIV که آزمون پوستی PPD مثبت دارند و علامت یا نشانه‌ای از TB ندارند، میزان فعال شدن مجدد TB در هر سال ۱۰-۷٪ است. TB درمان نشده می‌تواند سیر عفونت HIV را تسریع کند. سطح پلاسمايی HIV-RNA در TB فعال افزایش می‌یابد و در صورت درمان موفق TB کاهش پیدا می‌کند. شایع‌ترین گروه‌هایی که TB فعال در آنها دیده می‌شود عبارت‌اند از بیماران ۴۴-۲۵ ساله، سیاهپوستان آمریکا و اسپانیولی‌ها، در بیماران شهر نیویورک و میامی، و در بیماران کشورهای در حال توسعه. در گروههای مردم‌شناختی یادشده، ۷۰-۲۰٪ از موارد جدید TB فعال در بیماران مبتلا به عفونت HIV مشاهده می‌شود. همه‌گیری TB که در بطن همه‌گیری عفونت HIV ایجاد شده است احتمالاً بزرگترین خطری است که سلامت عمومی را تهدید می‌کند و متخصصین مراقبت‌های بهداشتی مرتبط با همه‌گیری HIV باید متوجه آن باشند. برخلاف عفونت با میکوباکتریهای آتیبیک مثل MAC، توبرکلوز فعال غالباً در مراحل نسبتاً ابتدایی سیر عفونت HIV رخ می‌دهد و ممکن است یکی از اولین نشانه‌های بالینی بیماری HIV باشد. در یک مطالعه، متوسط تعداد سلول‌های $CD4+ T$ در هنگام بروز TB، $226/\mu L$ بود.

تظاهرات بالینی TB در افراد آلوده به HIV کاملاً متفاوت است و عموماً الگوهای متفاوتی را نشان می‌دهد که تابع تعداد سلول‌های $CD4+ T$ هستند. در بیماران با تعداد نسبتاً بالای

و / یا درمان ضد TB ممکن است با بدتر شدن بالینی به دلیل واکنش‌های سندرم التهابی بازسازی ایمنی (IRIS) همراه باشد. این واکنش‌ها در بیمارانی که هر دو درمان را در یک زمان شروع کردند، شایعتر است. این واکنش‌ها ممکن است یک هفته پس از شروع درمان ART رخ دهد و بیشتر در افراد مبتلا به HIV پیشرفته دیده می‌شود. به همین خاطر توصیه شده است که شروع درمان ART در بیمارانی که هنوز درمان ضد رتروویروسی دریافت نکرده‌اند و شمارش CD4+ T بالای ۵۰ سلول در میکرولیتر است به مدت ۲-۴ هفته بعد از شروع درمان TB به تعویق بیفتد. در بیماران با تعداد CD4+ T پایین‌تر، مزایای شروع سریع ART نسبت به خطر IRIS بیشتر است، و ART باید هر چه سریعتر آغاز گردد. پیشگیری مؤثر از توبرکولوز فعال هنگامی واقعیت پیدا می‌کند که متخصصین مراقبت‌های بهداشتی فعالانه درصد یافتن شواهد توبرکولوز نهفته یا فعال برآیند؛ به این منظور باید مطمئن شد که تمام بیماران مبتلا به عفونت HIV آزمون پوستی PPD یا ارزیابی با یک آزمون رهاسازی اینترفرون γ انجام داده‌اند. آزمایش آنرزی در این شرایط ارزشی ندارد. از آنجایی که این آزمایش‌ها بر مبنای پاسخ ایمنی میزبان به مایکوباکتریوم توبرکلوز می‌باشند، در بیمارانی که تعداد سلول‌های CD4+ T کمتر از ۲۰۰ سلول در میکرولیتر سرم می‌باشند، باید چنانچه تعداد این سلول‌ها به صورت پایدار بیشتر از ۲۰۰ شود، تست‌ها تکرار شوند. افراد در خطر تماس مداوم با TB باید سالانه تست شوند. افراد آلوده به HIV که واکنش آزمون پوستی آنها بیشتر از ۵mm است، افراد با آزمون مثبت از نظر رهاسازی اینترفرون γ و یا کسانی که تماس‌های خانگی نزدیک با افراد مبتلا به TB فعال دارند می‌بایست به مدت ۹ ماه تحت درمان با ایزونیازید همراه پیریدوکسین قرار گیرند.

عفونت‌های میکوباکتریایی آتیبیک نیز در بیماران مبتلا به عفونت HIV با شیوع بیشتری دیده می‌شوند. عفونت‌هایی با لااقل ۱۲ میکوباکتری متفاوت گزارش شده‌اند، از جمله میکوباکتریوم بوس و نمونه‌هایی از هر چهار گروه رانیون^{۱۲}. شایع‌ترین عفونت میکوباکتریایی آتیبیک، عفونت با گونه‌های *M. آویوم* یا *M. ایتر* سلولار-کمپلکس مایکوباکتریوم آویوم (MAC) است. عفونت با گونه‌های MAC عمدتاً در بیماران ایالات متحده مشاهده می‌شود و در آفریقا نادر است.

سلول‌های CD4+ T، الگوی معمول فعال‌سازی مجدد تظاهرات ریوی رخ می‌دهد که در آن بیماران با تب، سرفه، تنگی نفس هنگام فعالیت، کاهش وزن، تعریق شبانه، و نمای بیماری حفره‌ساز رأسی در لوپهای فوقانی در رادیوگرافی قفسه‌سینه ظاهر می‌کنند. در بیمارانی که تعداد سلول‌های CD4+ T کمتر است، بیماری منتشر شیوع بیشتری دارد. در رادیوگرافی قفسه‌سینه این بیماران ممکن است ارتشاح رتیکولونودولر دوطرفه به صورت منتشر یا در لوپهای تحتانی که منطبق با انتشار ارزنی است، تراوش جنبی، و آدنوپاتی ناف و / یا مدیاستن مشاهده شود. عفونت ممکن است در استخوان، مغز، مننژها، دستگاه گوارش، غدد لنفاوی (مخصوصاً غدد لنفاوی گردن)، و احشاً وجود داشته باشد. چون برخی از بیماران مبتلا به مراحل پیشرفته عفونت HIV و TB فعال می‌توانند هیچ علامتی نداشته باشند، غربالگری جهت TB باید بخشی از ارزیابی اولیه هر بیماری که مبتلا به HIV است باشد. تقریباً ۸۰-۶۰٪ بیماران آلوده به HIV با TB به بیماری ریوی و ۴۰-۳۰٪ به بیماری خارج ریوی مبتلا هستند. برای بیمارانی که تشخیص توبرکولوز ریوی در مورد آنها مطرح می‌شود باید از جداسازی تنفسی و اتاق با فشار منفی استفاده کرد. این رویکرد برای محدود کردن انتشار عفونت در بیمارستان و اجتماع بسیار مهم است. کشت ارگانسیم از نواحی مبتلا تشخیص قطعی را میسر می‌کند. کشت خون در ۱۵٪ از بیماران مثبت است. این مقدار در بیماران دارای CD4+ T پایین‌تر، بیشتر می‌باشد. در صورتی که بیماری برق‌آسا وجود داشته باشد برای رد کردن تشخیص TB نمی‌توان بر دقت پاسخ منفی آزمون پوستی PPD اعتماد کرد. به علاوه، سنجش‌های رهاسازی IFN- γ با دشواری‌هایی در تفسیر همراه هستند چرا که متعاقب فعال شدن سیستم ایمنی مرتبط با HIV، پس‌زمینه‌های زیادی وجود دارد. توبرکولوز یکی از بیماری‌های مرتبط با HIV است که امکان علاج آن با درمان مناسب وجود دارد. درمان توبرکولوز در افراد آلوده به HIV عموماً مشابه درمان آن در بیماران HIV منفی است (فصل ۱۷۳). به علت احتمال وجود انواعی از TB که به چند دارو مقاوم هستند یا TB با مقاومت گسترده، برای هدایت درمان باید آزمون حساسیت دارویی انجام شود. به دلیل تداخلات فارماکوکینتیک، هنگامی که TB در شرایط وجود عفونت HIV درمان می‌شود، دوزهای تنظیم شده ریفامپوتین و/یا تغییراتی در ART نیاز است. مؤثرترین برنامه‌های درمان، آنهایی هستند که درمان تحت مشاهده مستقیم انجام می‌شود. شروع درمان ضد رتروویروسی

این احتمال مطرح شده است که عفونت قبلی با *M. tuberculosis* (توبرکولوزیس خطر ابتلا به عفونت MAC را کاهش می‌دهد. عفونت‌های MAC احتمالاً از ارگانیسم‌هایی ناشی می‌شوند که در تمام قسمت‌های محیط اطراف، از جمله خاک و آب حضور دارند. شواهد کمی به نفع انتقال فرد به فرد MAC وجود دارد. راه‌های احتمالی ورود این ارگانیسم‌ها، دستگاه تنفس و گوارش هستند. عفونت MAC یکی از عوارض دیررس عفونت HIV است و عمدتاً در بیمارانی رخ می‌دهد که تعداد سلول‌های CD4+ T آنها کمتر از $50/\mu L$ است. میانگین تعداد سلول‌های CD4+ T در هنگام تشخیص $10/\mu L$ است. شایع‌ترین تظاهر این عفونت، یک بیماری منتشر همراه با تب، کاهش وزن، و تعریق شبانه است. لااقل ۸۵٪ از بیماران مبتلا به عفونت MAC، به میکوباکتری می‌دچار هستند، و اغلب می‌توان شمار زیادی از ارگانیسم‌ها را در بیوپسی مغز استخوان نشان داد. رادیوگرافی قفسه سینه تقریباً در ۲۵٪ از بیماران غیرطبیعی است و شایع‌ترین الگوی که در آن مشاهده می‌شود، ارتشاح دوطرفه لوبهای تحتانی است که انتشار ارزنی را مطرح می‌کند. ارتشاح آلوئولی یا ندولی و آدنوپاتی نافی و / یا مدیاستینال نیز ممکن است رخ دهد. سایر یافته‌های بالینی عبارت‌اند از ضایعات داخل برونشی، درد شکم، اسهال و لنفادنوپاتی. آنمی و افزایش سطح آلکالان فسفاتاز کبدی نیز شایع است. تشخیص با کشت خون یا بافت گرفتار مسجل می‌شود. مشاهده دو نمونه خلط مثبت پیاپی برای MAC تا حد زیادی از عفونت ریوی حکایت می‌کند. ممکن است ۲ هفته طول بکشد تا نتیجه کشت مثبت شود. درمان عبارت است از یک ماکرولید، معمولاً کلاریترومایسین، همراه با اتامبوتول. بعضی از پزشکان برای افرادی که بیماری وسیعی دارند یکی از داروهای ریفامپین، سیپروفلوکساسین، یا آمیکاسین را به عنوان داروی سوم به رژیم فوق اضافه می‌کنند. درمان تا زمان برطرف شدن علائم و نشانه‌ها، کشت‌های منفی و شمارش سلول CD4+ T بیش از $100/\mu L$ به مدت ۳ تا ۶ ماه در شرایط ادامه می‌یابد. پروفیلاکسی اولیه برای MAC برای بیمارانی لازم است که مبتلا به عفونت HIV هستند و تعداد سلول‌های CD4+ T آنها کمتر از $50/\mu L$ است و ART برای آنها سریعاً آغاز نگردیده (جدول ۱۱-۲۰۲). قطع این درمان پیشگیرانه برای بیمارانی ممکن است که درمان ART سبب سرکوب مداوم همانندسازی ویروس بدون توجه به تغییر در شمارش سلول CD4+ T در آنها شده باشد.

رودوککوس اکویی^۱ یک باسیل گرم مثبت، چند شکل

(پلئومرف)، اسید فاست و غیر اسپورزا است که در بیماران مبتلا به عفونت پیشرفته HIV می‌تواند عفونت ریوی و / یا منتشر ایجاد کند. تب و سرفه شایع‌ترین نشانه‌های تظاهر آن هستند. در تصاویر رادیوگرافی ممکن است ضایعات حفره‌ای و تراکم مشاهده شود. کشت خون غالباً مثبت است. درمان براساس آزمون حساسیت ضد میکروبی انجام می‌شود.

عفونت‌های قارچی ریه، علاوه بر PCP، می‌تواند در بیماران مبتلا به AIDS دیده شوند. افراد مبتلا به بیماری ریوی کریپتوککی، با تب، سرفه، تنگی نفس، و در برخی موارد با هموپتیزی تظاهر می‌کنند. یک ارتشاح بینابینی کانونی یا منتشر در رادیوگرافی قفسه سینه بیش از ۹۰٪ از بیماران دیده می‌شود. به علاوه ممکن است بیماری لوبی، بیماری حفره‌ای، تراوش جنبی، و آدنوپاتی نافی یا مدیاستینال دیده شود. بیش از نیمی از بیماران دچار فونگمی (وجود قارچ در خون) هستند و ۹۰٪ بیماران همزمان به عفونت CNS نیز دچارند. کوکسیدیوایدس ایمنی نوعی کپک است که در جنوب غربی ایالات متحده آندمیک است. در بیماران مبتلا به عفونت HIV این کپک می‌تواند یک سندرم فعالسازی مجدد ریوی^۲ ایجاد کند. در اکثر بیماران مبتلا به این اختلال، تعداد سلول‌های CD4+ T کمتر از $250/\mu L$ است. بیماران با تب، کاهش وزن، سرفه و ارتشاح رتیکولوندولر گسترده و منتشر در رادیوگرافی قفسه سینه تظاهر می‌کنند. همچنین ممکن است ندولها، حفره‌ها، تراوش جنبی، و آدنوپاتی ناف ریه مشاهده شود. علی‌رغم بالارزش بودن آزمونهای سرولوژی در افراد دارای کفایت ایمنی، این آزمونها در ۲۵٪ از افراد آلوده به HIV و مبتلا به عفونت کوکسیدیوایدس منفی هستند. اسپرژیلوز مهاجم یک بیماری تعریف‌کننده AIDS نیست و عموماً در بیماران مبتلا به AIDS در غیاب نوتروپنی یا بدون تجویز گلوکوکورتیکوئیدها مشاهده نمی‌شود. عفونت اسپرژیلوس اگر در بیماران مبتلا به AIDS اتفاق بیفتد، ممکن است در دستگاه تنفس این بیماران به صورت غیرمعمولی تظاهر کند و نمای یک تراکتوبرونشیت با غشای کاذب را به خود بگیرد. عفونت اولیه ریوی با هیستوپلاسموز ممکن است دیده شود. شایع‌ترین تظاهر ریوی هیستوپلاسموز که در جریان بیماری منتشر دیده می‌شود، احتمالاً ناشی از فعالسازی مجدد است. در این شرایط، علائم ریوی معمولاً خفیف هستند و سرفه و تنگی نفس در ۳۰-۱۰٪ از بیماران رخ می‌دهند. رادیوگرافی قفسه

1- *Rhodococcus equi*

2- reactivation pulmonary syndrome

بیماری‌های دستگاه قلبی - عروقی بیماری قلبی یک یافته نسبتاً شایع پس از مرگ در بیماران آلوده به HIV است (۲۵-۷۵٪ در مطالعات اتوپسی). شایع‌ترین شکل بیماری قلبی، درگیری عروق کرونر است. در یک مطالعه بزرگ نشان داده شده است که میزان کلی انفارکتوس میوکارد (MI) ۳/۵ مورد در ۱۰۰۰ نفر در سال است که ۲۸٪ این موارد کشنده بوده و انفارکتوس میوکارد مسئول ۷٪ تمام مرگ در این کوهورت است. بیماری قلبی - عروقی در بیماران مبتلا به HIV می‌تواند به علت عوامل خطر کلاسیک مثل سیگار کشیدن یا نتیجه‌ی مستقیم عفونت HIV یا عارضه‌ی درمان ART باشد. گروه بیماران مبتلا به HIV نسبت به هم‌گروهی از افراد غیرمبتلا به HIV، سطوح تری‌گلیسرید بالاتر، مقادیر کلسترول HDL کمتر و مصرف سیگار بیشتر داشتند. این یافته که میزان حوادث بیماری قلبی - عروقی در بیمارانی که تحت درمان ضد رتروویروسی بودند نسبت به آنهایی که به صورت اتفاقی در دوره‌ی وقفه درمانی قرار گرفتند، کمتر بود، ارتباط واضح همانندسازی HIV و خطر بیماری قلبی - عروقی را مطرح می‌کند. در یک مطالعه، تعداد پایه‌ی کمتر از ۵۰۰ عدد سلول CD4+ T در هر میکرولیتر پلاسما، به اندازه‌ی سیگار کشیدن، عامل خطری مستقل در ایجاد بیماری قلبی - عروقی بود. با این وجود که بیماری‌زایی دقیق این ارتباط هنوز مشخص نیست، اما احتمالاً به علت فعال‌سازی ایمنی و افزایش تمایل به انعقادپذیری به دنبال همانندسازی HIV است. تماس با مهارکننده‌های پروتئاز HIV و برخی از مهارکننده‌های رونویسی معکوس با افزایش کلسترول کلی (total) و/یا خطر MI همراه است. هرگونه افزایش خطر مرگ ناشی از MI به دلیل استفاده از برخی از داروهای ضد رتروویروسی، باید نسبت به افزایش چشمگیر بقای کلی توسط این داروها سبک سنگین شود.

شکل دیگری از بیماری قلبی که در عفونت HIV وجود دارد کاردیومیوپاتی اتساعی مرتبط با نارسایی احتقانی قلب (CHF) است که به آن کاردیومیوپاتی مرتبط با HIV گفته می‌شود. این حالت عموماً به صورت یک عارضه دیررس عفونت HIV رخ می‌دهد و در بررسی بافت‌شناسی، عناصری از میوکاردیت را نشان می‌دهد. به همین دلیل برخی از صاحب‌نظران درمان با ایمونوگلوبولین وریدی (IVIg) را توصیه کرده‌اند. در این شرایط می‌توان HIV را مستقیماً در بافت قلبی مشاهده کرد، و در مورد اینکه ویروس HIV نقش مستقیمی در بروز این اختلال بازی می‌کند یا خیر، تردید وجود دارد. بیماران با یافته‌های معمول

سینه تقریباً در ۵۰٪ از بیماران غیرطبیعی است و ارتشاح بینابینی منتشر یا ندولهای کوچک منتشر را نشان می‌دهد و ممکن است ادرار از لحاظ آنتی ژن هیستوپلازما مثبت باشد.

دو شکل از پنومونی بینابینی ایدیوپاتیک در بیماران مبتلا به عفونت HIV شناسایی شده است: پنومونیت بینابینی لنفوئید (LIP) و پنومونیت بینابینی غیراختصاصی (NIP). LIP یک یافته شایع در کودکان است و در حدود ۱٪ از بیماران بزرگسال مبتلا به عفونت HIV درمان نشده مشاهده می‌شود. این اختلال با یک ارتشاح خوش‌خیم ریوی مشخص می‌شود و تصور می‌شود که بخشی از فعالیت چنددودمانی (پلی‌کلونال) لنفوسیت‌ها است که در زمینه عفونت‌های HIV و EBV رخ می‌دهد. بیوپسی از راه برونش در ۵۰٪ از موارد تشخیص را مسجل می‌کند و بیوپسی باز ریه برای تشخیص در باقی موارد لازم است. این اختلال عموماً خود محدودشونده است و هیچ درمان خاصی لازم ندارد. موارد شدید را با دوره‌های کوتاهی از گلوکوکورتیکوئیدها درمان کرده‌اند. از زمانی که از روش ART استفاده می‌شود NIP به ندرت مشکل بالینی ایجاد کرده است، ولی در قریب به نیمی از تمام بیماران مبتلا به عفونت درمان نشده HIV ممکن است شواهد آن دیده شوند. از لحاظ بافت‌شناسی، ارتشاح بینابینی لنفوسیت‌ها و پلاسماسل‌ها در اطراف عروق و اطراف برونش‌ها وجود دارد. اگر بیماران علامت‌دار باشند با تب و سرفه بدون خلط تظاهر می‌کنند که گاه با احساس ناراحتی خفیف قفسه سینه همراه است. رادیوگرافی قفسه سینه معمولاً طبیعی است یا ممکن است الگوی بینابینی خفیفی را نشان دهد. NIP نیز همانند LIP روند خودبخود محدود شونده‌ای دارد که هیچ درمانی، مگر تدبیر مناسب عفونت زمینه‌ای HIV برای آن لازم نیست. هپراتانسیون شریانی ریوی مرتبط با HIV (HIV-PAH) در تقریباً ۰/۵٪ افراد مبتلا به HIV دیده می‌شود. بیماران ممکن است علائمی مثل کوتاه‌شدن تنفس، خستگی، سنکوپ، درد قفسه‌سینه و نشانه‌های نارسایی قلب راست را داشته باشند. در رادیوگرافی قفسه‌سینه اتساع عروق ریوی و بزرگی قلب راست دیده می‌شود و در نوار قلب هیپرتروفی بطن راست مشاهده می‌شود. مزایای درمان ART به خوبی مشخص نشده است و پیش‌آگهی بیماری کاملاً ضعیف و میزان متوسط بقا حدود ۲ سال است.

بیماری‌های نئوپلاستیک ریه، نظیر KS و لنفوم، در ادامه در بخش بیماری‌های نئوپلاستیک تشریح شده‌اند.

نارسایی احتقانی قلب تظاهر می‌کنند شامل ادم و تنگی نفس است. بیماران مبتلا به عفونت HIV همچنین ممکن است به صورت عارضه جانبی درمان با آنالوگ نوکلئوزیدی یا $IFN-\alpha$ به کار دیومیوپاتی دچار شوند که با قطع درمان، برگشت پذیر خواهد بود. سارکوم کاپوزی (KS)، کریپتوکوکوز، بیماری شاگاس و توکسوپلاسموز نیز می‌توانند میوکارد را درگیر کنند و منجر به کار دیومیوپاتی شوند. در یک مطالعه معلوم شد که اکثر بیماران مبتلا به عفونت HIV و یک میوکاردیت قابل درمان، به میوکاردیت ناشی از توکسوپلاسموز دچار هستند. در اکثر این بیماران همچنین شواهدی از توکسوپلاسموز CNS مشاهده می‌شود. بنابراین تصویربرداری از مغز به وسیله MRI یا CT اسکن یا دوبار کردن دوز ماده حاجب می‌بایست در بررسی‌های تمام بیماران مبتلا به عفونت پیشرفته HIV و کار دیومیوپاتی گنجانده شود.

انواع دیگری از مشکلات قلبی - عروقی در بیماران مبتلا به عفونت HIV یافت می‌شوند. افیوژن پری‌کاردی ممکن است در جریان عفونت پیشرفته HIV مشاهده شود. عوامل زمینه‌ساز عبارت‌اند از توبرکولوز، نارسایی احتقانی قلب، عفونت میکوباکتریایی، عفونت کریپتوکوکی، عفونت ریوی، لنفوم و سارکوم کاپوزی. با اینکه پری‌کاردیت کاملاً نادر است، ولی در یک مطالعه ۵٪ از بیماران مبتلا به عفونت HIV دچار افیوژن پری‌کاردی بودند که شدت آن متوسط تا شدید بود. تامپوناد و مرگ در ارتباط با KS پری‌کاردی رخ داده است که احتمالاً ناشی از خونریزی حاد بوده است. اندوکاردیت ترومبوتیک غیرباکتریایی گزارش شده است و در بیمارانی که به پدیده‌های آمبولیک غیرقابل توجه دچار می‌شوند باید در نظر گرفته شود. پنتامیدین داخل وریدی اگر به سرعت تجویز شود می‌تواند افت فشارخون ایجاد کند که ناشی از کلاپس قلبی - عروقی است.

بیماری‌های حلق دهانی (اوروفارنکس) و دستگاه

گوارش بیماری‌های حلق دهانی و دستگاه گوارش از ویژگی‌های شایع عفونت HIV به شمار می‌روند. شایع‌ترین علت آنها عفونت‌های ثانویه هستند. علاوه بر اینها، ضایعات دهانی و گوارشی ممکن است همراه با سارکوم کاپوزی و لنفوم نیز رخ دهند.

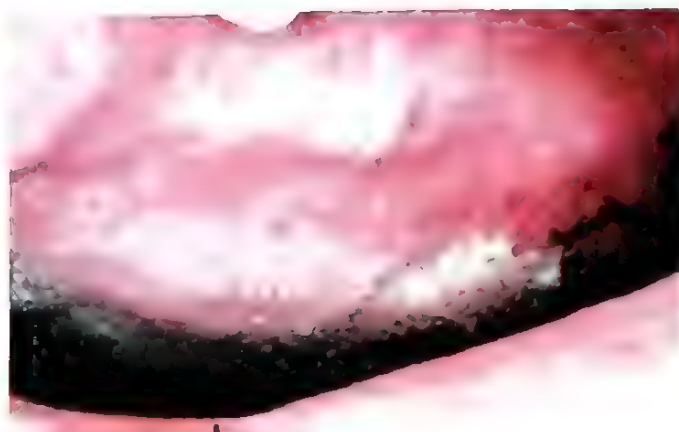
ضایعات دهان، نظیر برفک، لکوپلاکی مویی و زخم‌های آفتی (شکل ۳۵-۲۰)، مخصوصاً در بیماران مبتلا به عفونت درمان نشده HIV شایع‌اند. برفک، که ناشی از عفونت

با کاندیدا است، و لکوپلاکی مویی دهان، که احتمالاً به وسیله EBV ایجاد می‌شود، معمولاً نشان‌دهنده کاهش ایمنی نسبتاً پیشرفته هستند؛ این اختلالات عموماً در بیمارانی رخ می‌دهند که تعداد سلول‌های $CD4+ T$ آنها کمتر از $300/\mu L$ است. در یک مطالعه، ۵۹٪ از بیماران مبتلا به کاندیدیاز دهانی طی یک سال بعد به AIDS مبتلا شدند. برفک به صورت یک اگزودای سفید و پنیری ظاهر می‌شود که اغلب روی یک مخاط اریتماتو در خلف حلق دهانی قرار دارد. شایع‌ترین محل آن در روی کام نرم است، ولی ضایعات اولیه غالباً در امتداد لبه لثه‌ها مشاهده می‌شوند. تشخیص با مطالعه مستقیم تراشه‌های ضایعه و مشاهده عناصر هایفه‌ای کاذب مسجل می‌شود. کشت هیچ ارزش تشخیصی ندارد، چرا که اکثر بیماران مبتلا به عفونت HIV، حتی در غیاب ابتلا به برفک نیز در کشت گلوئی خود دارای کاندیدا هستند. لکوپلاکی مویی دهان به صورت ضایعات سفید رنگ و برگ ساقه ماندنی تظاهر می‌کند و عموماً در امتداد لبه‌های خارجی زبان و گاهی در مجاورت مخاط دهان قرار دارد (شکل ۳۵-۲۰ را ملاحظه کنید). علی‌رغم نام آن، لکوپلاکی مویی دهان یک ضایعه پیش بدخیم محسوب نمی‌شود. این ضایعات با همانندسازی شدید EBV ارتباط دارند. معمولاً این ضایعه، نه به عنوان یک مشکل بالینی نیازمند درمان، بلکه بیشتر از آن جهت ناراحت‌کننده است که از نقص ایمنی ناشی از HIV خبر می‌دهد؛ با این حال گزارش شده است که موارد شدید آن به پودوفیلین موضعی یا درمان سیستمیک با داروهای ضد ویروس هرپس پاسخ می‌دهند. زخم‌های آفتی خلف حلق دهانی نیز به طور معمول در مبتلایان به عفونت HIV درمان نشده دیده می‌شوند (شکل ۳۵-۲۰). این ضایعات سبب شناسی نامعلومی دارند و ممکن است کاملاً دردناک باشند و در بلع اختلال ایجاد کنند. بی‌حس‌کننده‌های موضعی سبب برطرف شدن فوری و کوتاه‌مدت علامتی می‌شوند. این واقعیت که تالیدومید درمان مؤثری برای این اختلال است، نشان می‌دهد که بیماری‌زایی آن ممکن است شامل اثر سیتوکین‌های مخرب بافت باشد. زخم‌های کام، زبان، یا لثه ممکن است در نتیجه بیماری کریپتوکوکی یا هیستوپلاسموز ایجاد شوند.

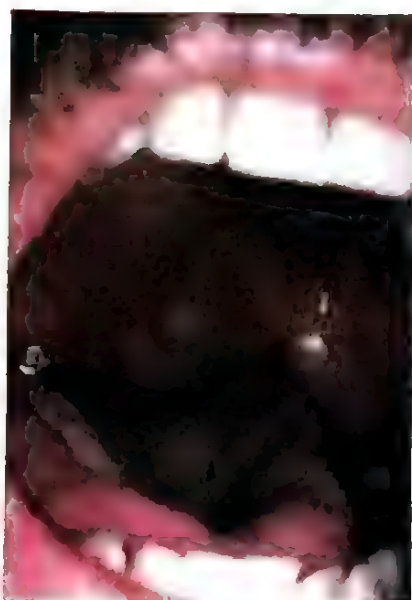
ازوفازیت (شکل ۳۶-۲۰) ممکن است به صورت درد در هنگام بلع (اودینوفازی) و درد پشت جناغ تظاهر کند. آندوسکوپیی قسمت فوقانی دستگاه گوارش عموماً برای تشخیص دقیق لازم است. ازوفازیت ممکن است ناشی از کاندیدا، CMV یا HSV باشد. معمولاً CMV یک زخم بزرگ و



A



B



C



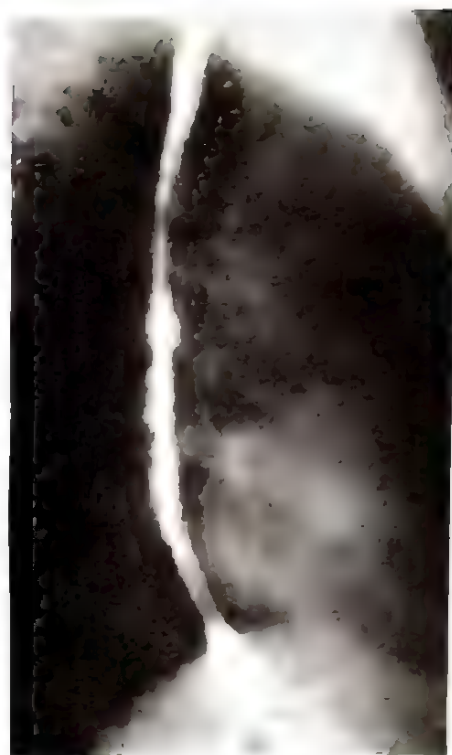
D

شکل ۳۵-۲۰۲ ضایعات دهانی مختلف در افراد مبتلا به HIV. A. برفک. B. لکوپلاکی مویی. C. زخم آفتی. D. سارکوم کاپوزی.

باکتری‌ها ممکن است عامل عفونت‌های دستگاه گوارش در بیماران مبتلا به عفونت HIV باشند. عفونت با پاتوژن‌های روده‌ای نظیر سالمونلا، شیگلا و کامپیلوباکتر در مردان همجنس‌باز شایع‌تراند و در بیماران مبتلا به عفونت HIV، غالباً شدیدتراند و بیشتر عود می‌کنند. در بیماران مبتلا به HIV درمان نشده، خطر عفونت با کدیفی‌موریوم تقریباً ۲۰ برابر افزایش می‌یابد. این بیماران ممکن است با علائم غیراختصاصی مختلفی نظیر تب، بی‌اشتهایی، خستگی، و بی‌حالی که چند هفته طول می‌کشد تظاهر کنند. اسهال شایع است ولی ممکن است وجود نداشته باشد. تشخیص با کشت خون و مدفوع مسجل می‌شود. روش توصیه شده برای درمان شامل تجویز درازمدت سیپروفلوکساسین است. در نواحی‌ای از جهان که تیفوئید یک

واحد ایجاد می‌کند، ولی عفونت HSV اکثراً با زخم‌های کوچک متعدد همراه است. مری همچنین می‌تواند محل درگیری KS و لنفوم باشد. همانند مخاط دهان، مخاط مری نیز ممکن است زخم‌های بزرگ و دردناکی با علت نامعلوم داشته باشد که به تالیدومید پاسخ می‌دهند. در حالی که آکلریدری یک مشکل شایع در بیماران مبتلا به عفونت HIV است، سایر مشکلات معدی عموماً نادر هستند. از جمله مشکلات نئوپلاستیک که معده را درگیر می‌کنند می‌توان به KS و لنفوم اشاره کرد.

عفونت‌های روده باریک و روده بزرگ که سبب بروز اسهال، درد شکم و گاهی تب می‌شوند، از جمله مهم‌ترین مشکلات گوارشی در افراد آلوده به HIV به شمار می‌روند. اینها شامل عفونت‌های باکتریایی، تک‌یاخته‌ای، و ویروسی هستند.



شکل ۳۶-۲۰۲ تصویر بلع باریوم یک بیمار مبتلا به ازوفازیت کاندیدیایی. جریان باریوم در امتداد سطوح مخاطی به وضوح نامنظم است.

مسئله است، میزان بروز عفونت با کدیفی در افراد آلوده به HIV افزایش می‌یابد. گونه‌های شیگلا، مخصوصاً دفلکسری، می‌توانند بیماری روده‌ای شدیدی در افراد آلوده به HIV ایجاد کنند. قریب به ۵۰٪ از بیماران با بیماری گوارشی به باکتری می‌دچار می‌شوند. عفونت‌های کامپیلوباکتر با شیوع افزایش یافته‌ای در بیماران مبتلا به عفونت HIV رخ می‌دهند. با وجود اینکه کامپیلوباکتر ژژونی فراوان‌ترین گونه‌ای است که از این بیماران جدا شده است، ولی عفونت با بسیاری از سویه‌های دیگر نیز گزارش شده است. بیماران معمولاً با درد کرامپی شکم، تب و اسهال خونی تظاهر می‌کنند. عفونت ممکن است به صورت پروکتیت بروز کند. بررسی مدفوع وجود لکوسیت‌های مدفوعی را نشان می‌دهد. عفونت سیستمیک ممکن است رخ دهد و قریب به ۱۰٪ از بیماران مبتلا، دچار باکتری می‌شوند. اکثر سویه‌ها به اریترومايسین حساس هستند. درد شکم و اسهال ممکن است در عفونت MAC دیده شوند و بیماران با عفونت HIV ممکن است به دلیل E. کلی انترو اگرگاتیوا دچار اسهال پایدار شوند.

عفونت‌های قارچی نیز ممکن است علت اسهال در بیماران مبتلا به عفونت HIV باشند. هیستوپلاسموز،

کوکسیدیوایدومیکوز و پنی‌سیلیوز، همگی به عنوان عامل تب و اسهال در بیماران مبتلا به عفونت HIV شناسایی شده‌اند. پریتونیت با C. ای‌میتیس دیده شده است.

کریپتوسپوریدیوم‌ها، میکروسپوریدیوم‌ها و ایزوسپورا بلی (فصل ۲۲۴) شایع‌ترین تک‌یاخته‌های فرصت‌طلبی هستند که در بیماران مبتلا به HIV سبب عفونت دستگاه گوارش و ایجاد اسهال می‌شوند. عفونت کریپتوسپوریدیایی ممکن است به شکل‌های مختلفی تظاهر کند، که دامنه آن از یک ناخوشی همراه با اسهال متناوب یا خودبخود محدود شونده در بیماران مبتلا به مراحل ابتدایی عفونت HIV، تا یک اسهال شدید و مرگ‌آور در افراد مبتلا به نقص ایمنی شدید، متغیر است. در بیماران مبتلا به عفونت درمان نشده HIV که تعداد سلول‌های CD4+ T آنها کمتر از ۳۰۰/μL است، میزان بروز کریپتوسپوریدیوز تقریباً ۱٪ در هر سال است. در ۷۵٪ از موارد، اسهال با درد کرامپی شکم همراه است، و ۲۵٪ از بیماران تهوع و / یا استفراغ دارند. کریپتوسپوریدیوم‌ها همچنین ممکن است موجب بیماری دستگاه صفراوی در افراد آلوده به HIV شوند، که منجر به کله‌سیستیت یا بدون کلانژیت همراه آن و پانکراتیت ثانویه به تنگی^۱ پاییلاری می‌شود. تشخیص اسهال کریپتوسپوریدیایی با بررسی مدفوع یا بیوپسی از روده باریک مسجل می‌شود. این اسهال از نوع غیرالتهابی است و یافته مشخص آن وجود اووسیت‌هایی است که با رنگهای اسید فاست رنگ می‌گیرند. درمان عمدتاً حمایتی است، و بهبود چشمگیر با درمان مؤثر ضد ترروویروسی گزارش شده است. درمان با حداکثر تا ۲۰۰۰ mg/d نیتازوکسانید (NTZ) سبب بهبود علائم یا کاهش انتشار^۲ ارگانیزم در حدود نیمی از بیماران می‌شود. نقش کلی این دارو در تدابیر درمانی این اختلال هنوز معلوم نشده است. برای به حداقل رساندن خطر ایجاد کریپتوسپوریدیوز، بیماران باید از تماس با مدفوع انسان و حیوانات خودداری کنند و آب تصفیه نشده رودخانه‌ها یا دریاچه‌ها را ننوشند و صدف خام نخورند.

میکروسپوریدیوم‌ها انگل‌های داخل سلولی اجباری تک‌سلولی و کوچکی هستند که در سیتوپلاسم سلول‌های روده‌ای جای می‌گیرند (فصل ۲۲۴). گونه اصلی که در انسان بیماری ایجاد می‌کند انتروسیتروزون^۳ نام دارد. تظاهرات بالینی مشابه همانهایی هستند که در مورد کریپتوسپوریدیوم‌ها

1- stenosis

2- shedding (دزش، مترجم)

3- Enterocytozoon bienaeusi

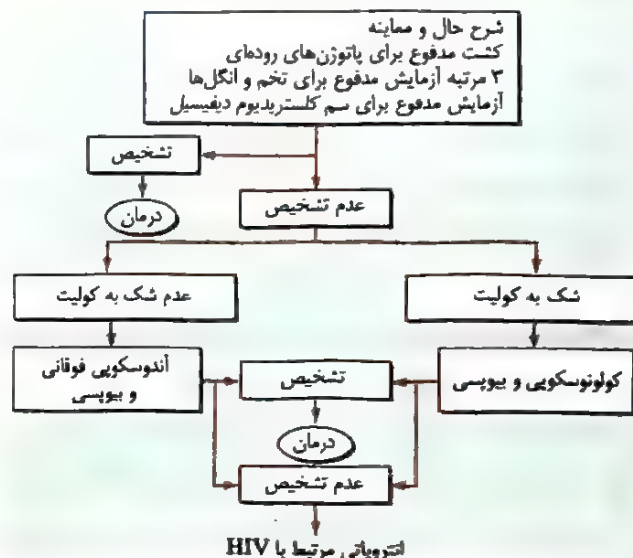
ساختمان‌های اسید فاست بزرگی دیده می‌شوند که براساس اندازه، شکل، و تعداد اسپوروسیست‌ها می‌توان آنها را از کیست‌های کریتوسپوریدیوم‌ها افتراق داد. سندرم‌های بالینی ناشی از عفونت ایزوسپورا دقیقاً مشابه همانهایی هستند که به وسیله کریتوسپوریدیا ایجاد می‌شوند. وجه افتراق مهم این دو آن است که عفونت با ایزوسپورا عموماً با سهولت بیشتری به وسیله TMP/SMX درمان می‌شود. عود این بیماری شایع است، ولی یک رژیم سه بار در هفته از TMP-SMX برای جلوگیری از عود کافی به نظر می‌رسد.

کولیت CMV قبلاً در نتیجه نقص ایمنی پیشرفته در ۱۰-۵٪ از بیماران مبتلا به AIDS مشاهده می‌شد. با ظهور درمان ART شیوع این اختلال بسیار کمتر شده است. کولیت CMV با اسهال، درد شکم، کاهش وزن و بی‌اشتهایی تظاهر می‌کند. اسهال معمولاً خونی نیست و تشخیص با آندوسکوپی و بیوپسی مسجل می‌شود. در آندوسکوپی زخم‌های مخاطی متعددی مشاهده می‌شوند، و اجسام انکلوژیونی سیتوپلاسمی و داخل هسته‌ای مشخصی در بیوپسی به چشم می‌خورند. باکتری‌های ثانویه ممکن است به دلیل نازک شدن دیواره روده رخ دهد. درمان عبارت است از تجویز گانسیکلوویر / والگان سیکلوویر یا فوسکارنت به مدت ۳-۶ هفته. بازگشت^۱ شایع است، و درمان نگهدارنده نوعاً برای بیماران مبتلا به عفونت HIV که بیماری آنها به خوبی کنترل نشده است ضروری است. افراد مبتلا به بیماری CMV دستگاه گوارش را باید از نظر شواهد رتینیت به دقت تحت نظر قرار داد.

علاوه بر بیماری ناشی از عفونت‌های ثانویه خاص، بیماران مبتلا به عفونت HIV ممکن است به یک سندرم اسهال مزمن دچار شوند که هیچ عامل سببی به غیر از HIV را نتوان برای آن شناسایی کرد. این حالت را اتروپاتی AIDS یا اتروپاتی HIV می‌نامند. محتمل‌ترین علت این حالت، اثر مستقیم عفونت HIV بر دستگاه گوارش است و با ART بهبود می‌یابد. مطالعه بافت‌شناسی روده باریک در این بیماران، آتروفی خفیف مخاط همراه با کاهش شکل‌های میتوزی را نشان می‌دهد که حاکی از یک حالت ترمیمی با شدت خفیف است. لاکتاز در روده باریک این بیماران وجود ندارد یا مقدار آن کاهش یافته است و سوء جذب همراه با کاهش وزن در آنها رخ می‌دهد.

ارزیابی اولیه بیمار مبتلا به عفونت HIV و اسهال

ارزیابی اسهال بیمار دارای عفونت HIV



شکل ۳۷-۲۰۲ الگوریتم ارزیابی اسهال در بیماران آلوده به HIV. تشخیص انتروپاتی مرتبط با HIV مبتنی بر رد سایر تشخیص‌ها است و فقط وقتی امکان‌پذیر است که سایر بیماری‌های توأم با اسهال که عموماً قابل درمان هستند کنار گذاشته شده باشند.

توصیف شده و شامل درد شکم، سوءجذب، کلانریز و اسهال هستند. اندازه کوچک این ارگانیسم ممکن است شناسایی آن را مشکل کند؛ با این حال با استفاده از روش‌های رنگ‌آمیزی مبتنی بر کروموتروپ، این ارگانیسم‌ها را می‌توان به وسیله میکروسکوپ نوری در مدفوع شناسایی کرد. تشخیص قطعی عموماً مستلزم مطالعه نمونه مدفوع، آسپیره روده، یا نمونه بیوپسی روده به وسیله میکروسکوپ الکترونی است. برخلاف کریتوسپوریدیوم‌ها، میکروسپوریدیوم‌ها در مکانهای خارج روده‌ای مختلفی نظیر چشم، مغز، سینوس، عضله و کبد مشاهده شده‌اند، و با کونژونکتیویت و هپاتیت همراه بوده‌اند. مؤثرترین راه مقابله با میکروسپوریدیوم در یک فرد مبتلا به عفونت HIV، برگرداندن سیستم ایمنی به وسیله درمان عفونت HIV با ART است. آلبندازول ۴۰۰mg دو بار در روز در برخی از بیماران مفید گزارش شده است.

ایزوسپورا بلی یک انگل کوکسیدیایی (فصل ۲۲۴) است که شایع‌ترین محل بروز آن، به عنوان عامل اسهال در نواحی حارهای و نیمه‌حارهای است. کیست‌های آن در مدفوع به صورت



شکل ۳۸-۲۰۲ هریس سیمپلکس شدید و اروزوپوری رکتال در یک بیمار مبتلا به AIDS.

می‌بایست شامل مجموعه‌ای از مطالعات بر روی مدفوع باشد، نظیر کشت، مطالعه از نظر تخم‌ها و انگل‌ها، و بررسی از نظر سم کلستریدیوم دیفیسیل. این ارزیابی تقریباً در ۵۰٪ از موارد، عفونت با پاتوژن‌های باکتریایی، میکوباکتریایی، یا تک‌یاخته‌ای را نشان می‌دهد. اگر نتیجه مطالعات اولیه بر روی مدفوع منفی باشد، ارزیابی بیشتر، شامل آندوسکوپی قسمت فوقانی و / یا تحتانی همراه با بیوپسی، تقریباً در ۳۰٪ موارد تشخیص عفونت میکروسپورییدیایی یا میکوباکتریایی روده باریک را مسجل می‌کند. در بیمارانی که این ارزیابی‌ها به روشن شدن تشخیص آنها کمک نمی‌کند، اگر اسهال بیش از یک ماه طول کشیده باشد می‌توان تشخیص فرضی انتروپاتی HIV را برای آنها مطرح کرد. یک الگوریتم برای ارزیابی اسهال در بیماران مبتلا به عفونت HIV در شکل ۳۷-۲۰۲ ارائه شده است.

ضایعات رکتوم در بیماران آلوده به HIV شایع‌اند، مخصوصاً زخم‌های اطراف رکتوم و سائیدگی‌های ناشی از فعالیت مجدد HSV (شکل ۳۸-۲۰۲). این ضایعات ممکن است به طور کمابیش غیرمعمول و به صورت پوست برهنه بدون وزیکول ظاهر کنند و به درمان با وال آسیکلوویر، فامسیکلوویر، یا فوسکارنت به خوبی پاسخ می‌دهند. سایر ضایعات رکتوم که در

بیماران مبتلا به عفونت HIV مشاهده می‌شوند عبارت‌اند از کندیلوما آکومیناتا، سارکوم کاپوزی، و نئوپلازی داخل اپی‌تلیال (به ادامه مطلب توجه کنید).

بیماری‌های کبدی - صفراوی - بیماری‌های دستگاه کبدی - صفراوی یکی از مشکلات اساسی در بیماران مبتلا به عفونت HIV به شمار می‌روند. برآورد شده است که قریب به ۱۵٪ موارد مرگ بیماران مبتلا به عفونت HIV به شکلی با بیماری کبد در ارتباط است. هرچند که این مسئله عمدتاً بازتاب مشکلاتی است که به دلیل عفونت همزمان با هپاتیت B یا C رخ می‌دهد، ولی همچنین نشان‌دهنده آسیب کبدی است که دامنه‌ی آن از استئاتوز کبدی تا واکنش‌های افزایش حساسیت به بازسازی ایمنی که در ضمن درمان ضد رتروویروسی رخ می‌دهد، متغیر است.

شیوع عفونت همزمان HIV و ویروس‌های هپاتیت با توجه به منطقه‌ی جغرافیایی، متغیر است. در ایالات متحده، تقریباً ۹۰٪ افراد آلوده به HIV شواهدی از عفونت HBV دارند، ۱۴-۶٪ عفونت مزمن HBV و ۵۰-۵٪ از بیماران عفونت همزمان HCV دارند. عفونت همزمان با ویروس‌های هپاتیت D، E و / یا G نیز شایع است. در میان معتادان تزریقی مبتلا به HIV، میزان عفونت HCV از ۹۵-۷۰٪ متغیر است. عفونت HIV تأثیر قابل ملاحظه‌ای بر سیر عفونت ویروس هپاتیت دارد، و میزان بروز آنتی‌ژنمی پایدار با آنتی‌ژن سطحی هپاتیت B را تقریباً ۳ برابر افزایش می‌دهد. در بیماران آلوده به هر دو ویروس HBV و HIV، شواهد حاکی از بیماری التهابی کبد، کاهش یافته است. این فرض که این امر به دلیل اثرات سرکوب ایمنی ناشی از عفونت HIV رخ می‌دهد، با این مشاهده تأیید می‌شود که حالت یاد شده برگشت‌پذیر است و به دنبال شروع درمان مؤثر ضد رتروویروسی ممکن است هپاتیت شدیدتری بروز کند. در مطالعاتی در مورد تأثیر HIV بر عفونت هپاتیت B، مشاهده شد که در بیماران مبتلا به HIV و عفونت فعال HBV، در مقایسه با افرادی که فقط به یکی از این عفونت‌ها مبتلا هستند، میزان مرگ‌ومیر مرتبط با کبد ۴ تا ۱۰ برابر افزایش پیدا می‌کند. در افراد آلوده به HIV که HBsAg مثبت هستند، افزایش مختصری در مرگ‌ومیر کلی وجود دارد. تجویز IFN- α به عنوان درمان HBV در بیمارانی که همزمان به HIV نیز مبتلا هستند موفقیت

فرصت طلب، ک، ایمیتیس و هیستوپلازما کپسولاتوم به احتمال بیشتری ممکن است کبد را درگیر کنند. بیماری مجاری صفراوی به شکل تنگی پایلری یا کلانژیت اسکروزان در زمینه کریتوسپوریدیوز، عفونت CMV، و سارکوم کاپوزی گزارش شده است. هنگامی که نمی‌توان تشخیصی را مسجل کرد، عبارت کلانژوپاتی ایدز به کار می‌رود. لنفوهایستوسیتوز هموفگوسیتیک کبد، در زمینه‌ی بیماری هوچکین دیده شده و ممکن است قبل از تشخیص نئوپلاسم زمینه‌ای رخ دهد.

بیماری ناشی از ویروس نقص ایمنی...

بسیاری از داروهایی که برای درمان عفونت HIV به کار می‌روند به وسیله کبد متابولیزه می‌شوند و می‌توانند آسیب کبدی ایجاد کنند. واکنشهای مہلک کبدی در اثر گروه وسیعی از داروهای ضد رتروویروسی گزارش شده است، از جمله آنالوگ‌های نوکلئوزیدی، آنالوگ‌های غیرنوکلئوزیدی، و مهارکننده‌های پروتاز. آنالوگ‌های نوکلئوزیدی از طریق مهار سنتز DNA عمل می‌کنند. این می‌تواند سبب سمیت میتوکندری‌ها شود و به اختلال متابولیسم اکسیداتیو بیانجامد. تظاهر این حالت ممکن است به صورت استئاتوز کبدی و در موارد شدید به صورت اسیدوز لاکتیک و نارسایی برقی‌آسای کبدی باشد. آگاه بودن از این اختلال مهم است و در بیماران مبتلا به عفونت HIV که آنالوگ‌های نوکلئوزیدی دریافت می‌کنند باید مراقب بروز آن بود. اگر این اختلال به موقع تشخیص داده شود و داروهای مسبب آن قطع شوند، برگشت‌پذیر خواهد بود. نوبیراپین گاهی با هپاتیت کشنده برقی‌آسا و کلستاتیک، نکروز کبدی، و نارسایی کبدی همراه بوده است. ایندیناویر در ۱۵-۱۰٪ از بیماران در سندرمی شبیه به سندرم ژیلبرت، می‌تواند افزایش خفیف تا متوسط در بیلی‌روبین سرم ایجاد کند. الگوی مشابهی از آسیب کبدی ممکن است با مصرف آتازاناویر^۳ مشاهده شود. در بیماران تحت درمان ART که ترانس‌آمینازهای کبدی آنها بدون توجه روشنی افزایش می‌یابد، باید احتمال سمیت دارویی را قویاً مدنظر داشت.

شایع‌ترین علت آسیب پانکراس، سمیت دارویی است که مخصوصاً به دنبال مصرف پنتامیدین یا دی‌دزوکسی نوکلئوزیدها رخ می‌دهد. با اینکه در بعضی از مطالعات قریب به نیمی از بیماران دارای شواهد بیوشیمیایی آسیب پانکراس هستند، ولی در کمتر از ۵٪ از بیماران مدارک بالینی دال بر پانکراتیت مشاهده می‌شود که به سمیت دارویی ارتباط ندارد.

کمتری به دنبال دارد. لامی‌وودین، امتریسیتابین^۱، آدفوویر / تنوفوویر / انتکاویر^۲ و تلبیوودین به تنهایی یا به صورت ترکیبی در درمان هپاتیت B در افراد دارای عفونت HIV مفید هستند. باید به خاطر داشت که تمام داروهایی که در بالا گفته شد، بر علیه HIV نیز فعالیت دارند و برای جلوگیری از ظهور شبه‌گونه‌های HIV مقاوم به این داروها، نباید به صورت تک‌دارویی در بیماران دارای HIV تجویز شوند. به همین خاطر، درمان عفونت هپاتیت B در یک فرد مبتلا به HIV باید همیشه در زمینه ART انجام شود و باید تغییرات در ART مورد توجه قرار گیرد چون رژیم فعلی درمان HBV نیز می‌باشد. عفونت HCV در بیماران آلوده به HIV شدیدتر است؛ با این حال وقتی متغیرهای دیگری نظیر سن، تعداد پایه سلول‌های CD4+ T و استفاده از درمان ART مورد توجه قرار گیرند، به نظر نمی‌رسد که این عفونت بر مرگ‌ومیر کلی بیماران آلوده به HIV مؤثر باشد. در صورت وجود همزمان عفونت‌های HIV و HCV، سطح HCV تقریباً ۱۰ برابر بیشتر از سطح آن در بیماران HIV منفی و مبتلا به عفونت HCV خواهد بود. در بیمارانی که به صورت مزمن دارای عفونت‌های HIV و HCV هستند، افزایش ۵۰ درصدی در میزان مرگ‌ومیر کلی و افزایش پنج برابری در میزان خطر مرگ به علت بیماری کبدی دیده می‌شود. استفاده از داروهای با عملکرد مستقیم در درمان HCV به میزان درمان (Cure) نزدیک به ۱۰۰٪ حتی در بیماران با عفونت همزمان HIV منتج می‌شود. درمان موفق HCV در بیماران دارای HIV، میزان مرگ‌ومیر را کاهش می‌دهد. شیوع عفونت با ویروس هپاتیت A در بیماران مبتلا به عفونت HIV افزایش نمی‌یابد. توصیه شده است که تمام بیماران مبتلا به عفونت HIV که عفونت طبیعی را تجربه نکرده‌اند، واکسن‌های هپاتیت A و B را دریافت کنند. عفونت با ویروس هپاتیت G، که «GB Virus C» نیز نامیده می‌شود، تقریباً در ۵۰٪ از بیماران مبتلا به عفونت HIV رخ می‌دهد. بنا به دلالی که هنوز معلوم نیستند، برخی از داده‌ها نشان می‌دهند که بیماران مبتلا به عفونت HIV که همزمان به این ویروس نیز آلوده می‌شوند با سرعت کمتری به طرف AIDS پیشرفت می‌نمایند.

انواع دیگری از عفونت‌ها نیز ممکن است کبد را درگیر کنند. هپاتیت گرانولوماتو ممکن است به عنوان پی‌آمد عفونت‌های میکوباکتریایی یا قارچی، مخصوصاً عفونت با MAC مشاهده شود. توده‌های کبدی می‌توانند در زمینه توپرکولوز، پلیوز کبدی، یا عفونت قارچی تشکیل شوند. از میان عفونت‌های قارچی

1- emtricitabine

2- entecavir

3- atazanavir

بیماری‌های کلیه و دستگاه ادراری - تناسلی بیماری‌های کلیه یا دستگاه ادراری - تناسلی ممکن است پیامد مستقیم عفونت HIV، ناشی از نئوپلاسم یا عفونت فرصت‌طلب، یا مرتبط با سمیت دارویی باشند. در مجموع، میکروآلبومینوری تقریباً در ۲۰٪ از افراد مبتلا به عفونت درمان نشده HIV مشاهده می‌شود و پروتئینوری قابل ملاحظه در حدود ۲٪ از بیماران رخ می‌دهد. وجود میکروآلبومینوری با افزایش میزان مرگ و میر ناشی از تمام علل همراه بوده است. نفروپاتی مرتبط با HIV (HIVAN) اولین بار در معتادان تزریقی (IDUs) تشریح شد و ابتدا تصور می‌شد که نفروپاتی IDU در بیماران مبتلا به عفونت HIV است؛ در حال حاضر این نفروپاتی به عنوان عارضه حقیقی و مستقیم عفونت HIV شناخته شده است. اگرچه اکثر بیماران با این وضعیت سلول‌های CD4+ T کمتر از ۲۰۰ در هر میکرولیتر دارند، نفروپاتی مرتبط با HIV می‌تواند از تظاهرات اولیه عفونت HIV باشد و در کودکان نیز دیده می‌شود. بیش از ۹۰٪ از موارد گزارش شده در افراد اسپانیایی یا آفریقایی - آمریکایی‌ها رخ داده‌اند؛ بیماری در این افراد نه تنها شایع‌تر است، بلکه شدت بیشتری هم دارد و در ایالات متحده سومین علت شایع نارسایی کلیه مرحله نهایی^۱ در میان آفریقایی - آمریکایی‌های ۲۰-۶۴ ساله است. پروتئینوری نشانه اصلی^۲ این اختلال است. ادم و هیپرتانسیون نادر است. در مطالعه سونوگرافی، کلیه‌های بزرگ و هیپراکوژن دیده می‌شود. تشخیص قطعی از راه بیوپسی کلیه میسر می‌شود. از لحاظ بافت‌شناسی، گلومرولواسکلروز کانونی سگمنتال در ۸۰٪ و تکثیر مزانژیال در ۱۵-۱۰٪ از موارد وجود دارد. قبل از درمان مؤثر ضد رتروویروسی، این بیماری با پیشرفت نسبتاً سریع به طرف بیماری مرحله انتهایی کلیه مشخص می‌شد. بیماران مبتلا به نفروپاتی ناشی از HIV باید جهت عفونت HIV درمان شوند. درمان با مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) و / یا پردنیزون ۶۰mg/d در برخی از موارد مفید گزارش شده است. میزان بروز این بیماری در افرادی که درمان ضد رتروویروسی کافی دریافت می‌کنند به خوبی مشخص نشده است؛ با این حال تصور می‌شود که میزان بروز و شدت کاهش یافته است. این بیماری مهم‌ترین علت بیماری مرحله انتهایی کلیه در بیماران مبتلا به عفونت HIV است. از جمله داروهایی که به طور شایع سبب آسیب کلیوی در افراد مبتلا به بیماری HIV می‌شوند عبارت‌اند از پنتامیدین،

آمفوتریسین، آدفوویر، سیدوفوویر، تنوفویر و فوسکارنت. تغییر از TDF به TAF ممکن است منجر به کاهش آسیب کلیوی ناشی از تنوفویر شود. TMP/SMX ممکن است برای ترشح در لوله‌های کلیوی با کراتینین رقابت کند و سطح کراتینین سرم را افزایش دهد. تقویت‌کننده فارماکوکینتیک cobicistat (جزئی از چند فرمولاسیون ثابت دارویی ART)، ترشح توبولی کلیوی کراتینین را مهار می‌کند و منجر به افزایش سطوح سرمی کراتینین بدون کاهش واقعی در سرعت فیلتراسیون گلومرولی می‌شود. سولفادایازین می‌تواند در کلیه به صورت بلوری درآمده و شکلی از تخریب کلیوی ایجاد کند که به سادگی برگشت‌پذیر است. در حالی که ممکن است ایندیناویر یا آتازاناویر سنگ کلیه ایجاد کنند. هیدراسیون کافی مهم‌ترین اصل درمان و پیشگیری از دو مورد آخر است.

عفونت‌های دستگاه ادراری - تناسلی با شیوع بالایی در بیماران مبتلا به عفونت HIV مشاهده می‌شوند؛ این عفونت‌ها با ضایعات پوستی، سوزش ادرار، هماچوری و / یا پیوری تظاهر می‌کنند و روش درمان آنها مشابه بیمارانی است که مبتلا به عفونت HIV نیستند. عفونت ناشی از HSV در بخش بیماری‌های پوستی، بحث می‌شود. عفونت با T. پالیدوم که عامل مسبب سیفلیس است نقش مهمی در همه‌گیری HIV بازی می‌کند. در افراد HIV منفی، زخم‌های سیفیلیسی تناسلی و همچنین زخم‌های شانکروئید، عوامل زمینه‌ساز اصلی برای سرایت غیرهمجنس‌گرایانه عفونت HIV به شمار می‌روند. اکثر افراد آلوده به HIV و مبتلا به سیفیلیس به صورت معمولی تظاهر می‌کنند، ولی مشکلات بالینی مختلفی که پیش از این نادر بودند ممکن است در مبتلایانی که هر دوی این عفونت‌ها را دارند، دیده شوند. نمونه‌هایی از این مشکلات عبارت‌اند از لوئس ملیگنا^۳، یک ضایعه زخمی پوست ناشی از واسکولیت نکروزدهنده؛ تب بدون توجیه؛ سندرم نفروتیک؛ و نورو سیفیلیس. شایع‌ترین تظاهر سیفیلیس در افراد آلوده به HIV، کوندیلوماتا لاتا است که شکلی از سیفیلیس ثانویه است. نورو سیفیلیس ممکن است بدون علامت باشد یا به صورت مننژیت حاد، نورورتنیت، ناشنوایی، یا سکتة مغزی تظاهر کند. میزان بروز نورو سیفیلیس در بیماران مبتلا به عفونت HIV ممکن است به ۱٪ برسد و در تمام بیماران مبتلا به عفونت HIV و سیفیلیس ثانویه باید جهت رد نورو سیفیلیس پونکسیون

1- end-stage

2- hallmark

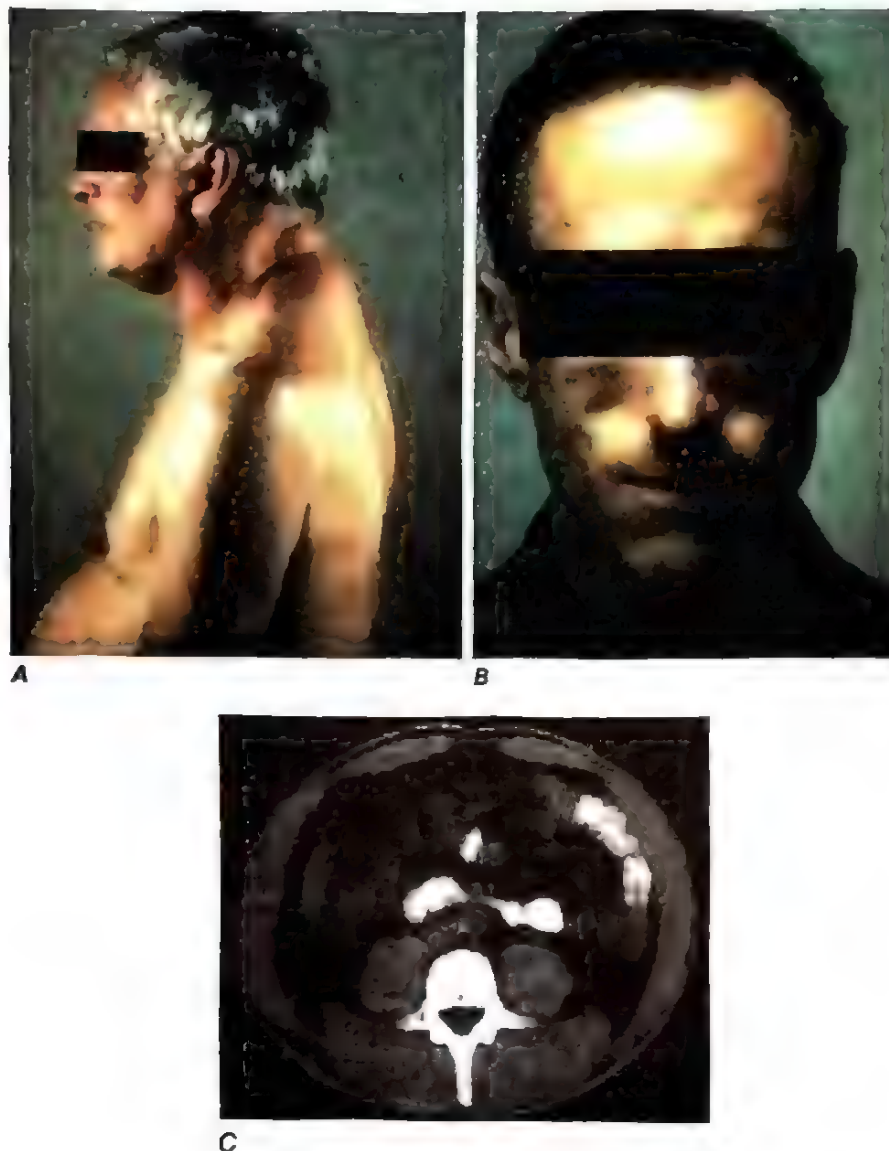
3- Lues maligna

۷۵-۳۳٪ از بیماران مبتلا به عفونت HIV که تحت درمان آنالوگ‌های تیمیدین یا مهارکننده‌های پروتئاز به عنوان جزئی از ART قرار دارند به سندرمی دچار می‌شوند که غالباً لیپودستروپی خوانده می‌شود و اجزای آن عبارت‌اند از افزایش تری‌گلیسریدهای پلاسما، کلسترول تام، و آپولیپوپروتئین B، و نیز هیپرانسولینمی و هیپرگلیسمی. در بسیاری از این بیماران مجموعه مشخصی از تغییرات شکل بدن مشاهده شده است که با توزیع مجدد چربی در ارتباط است و به صورت چاقی تنه‌ای همراه با تحلیل قسمت‌های محیطی بدن بروز می‌کند (شکل ۳۹-۲۰). چاقی تنه‌ای به صورت افزایش محیط شکم که با افزایش چربی مزانتریک ارتباط دارد، ایجاد بالشتک چربی در پشت گردن («کوهان بوفالو») که مشابه بیماران مبتلا به سندرم کوشینگ است، و بزرگ شدن پستانها تظاهر می‌کند. تحلیل رفتن قسمت‌های محیطی بدن (یا لیپوآتروفی) مخصوصاً در صورت و باسنها نمایان است و سبب برجسته شدن وریدهای ساق می‌شود. این تغییرات ممکن است در هر زمانی، از حدود ۶ هفته تا چند سال، پس از شروع درمان ART ایجاد شوند. تقریباً ۲۰٪ بیماران مبتلا به لیپودستروپی مرتبط با HIV، معیارهای سندرم متابولیک را پر می‌کنند. این معیارها براساس اتحادیه‌ی بین‌المللی دیابت یا برنامه ملی آموزش کلسترول ایالات متحده و طرح III درمان بزرگسالان مشخص شده است. این سندرم در ارتباط با رژیم‌های حاوی داروهای مختلفی گزارش شده است، و با اینکه در ابتدا در جریان درمان با مهارکننده‌های پروتئاز گزارش شده بود، ولی رژیم‌های کم پروتئاز نیز می‌توانند تغییرات مشابهی ایجاد کنند. به نظر می‌رسد که تغییرات لیپوآتروفی مخصوصاً در بیمارانی که آنالوگ‌های تیمیدین، استاودین و زیدوودین دریافت می‌کنند شدیدتر است. گایدلاین‌های درمانی فعلی از این داروها اجتناب می‌کنند و داروهایی که عوارض جانبی این چنینی کمتری دارند را توصیه می‌کنند. در تدابیر درمانی این ناهنجاری‌های لیپیدی باید از دستورالعمل‌های «برنامه ملی آموزش کلسترول» (NCEP) پیروی کرد (فصل ۴۰۰) و باید به تغییر اجزای ART با دوری از آنالوگ‌های تیمیدین (آزیدوتیمیدین و استاودین) و مهارکننده‌های پروتئاز آزردهنده توجه کرد. به دلیل نگرانی از تداخلات دارویی، رایج‌ترین داروهای کاهنده لیپید که در این رابطه مصرف می‌شوند جم‌فیبروزیل و آتورواستاتین هستند. به علاوه، اسیدوز لاکتیک

کم‌انجام شود. به دلیل اختلالات ایمنی که در جریان عفونت HIV مشاهده می‌شود، تشخیص سیفیلیس از طریق آزمون‌های سرولوژی استاندارد ممکن است با مشکل مواجه شود. از یک طرف، در تعداد قابل ملاحظه‌ای از بیماران نتیجه آزمایش‌های «آزمایشگاهی تحقیقاتی بیماری‌های مقاربتی» (VDRL) مثبت کاذب است، که علت آن فعال شدن چند دودمانی سلول‌های B است. از طرف دیگر، شکل‌گیری یک VDRL مثبت جدید ممکن است در بیمارانی که جدیداً مبتلا به عفونت شده‌اند به تأخیر بیافتد، و آزمایش آنتی‌بادی ضد تریپونم فلورسنت (anti-FTA) ممکن است به دلیل نقص ایمنی منفی باشد. بنابراین مطالعه زمینه تاریک نمونه‌های مناسب باید در تمام بیماران مشکوک به سیفیلیس انجام شود، حتی اگر نتیجه VDRL منفی باشد. به طریق مشابه، برای تمام بیماران دارای نتیجه مثبت آزمون سرمی VDRL، یافته‌های نورولوژیک و آنالیز غیرعادی مایع CSF، باید تشخیص نوروسیفیلیس را مطرح کرد و بدون توجه به نتایج VDRL در CSF درمان انجام شود. در هر صورت، بیماران تحت درمان سیفیلیس باید به دقت پایش شوند تا از کفایت درمان آنها اطمینان حاصل شود. نزدیک به یک سوم بیماران مبتلا به HIV، واکنش Jarisch-Hexheimer را به دنبال شروع درمان سیفیلیس تجربه می‌کنند.

کاندیدیاز و لووارنال یکی از مشکلات شایع زنان مبتلا به عفونت HIV است. علائم آن عبارت‌اند از خارش، احساس ناراحتی، مقاربت دردناک و سوزش ادرار. عفونت فرج^۱ ممکن است به صورت بثورات موربیلی فرم تظاهر کند که می‌تواند تا رانها نیز گسترش یابد. عفونت واژن معمولاً با یک ترشح سفید همراه است و ممکن است پلاک‌هایی در روی دیواره اریتماتوی واژن دیده شوند. تشخیص با مطالعه میکروسکوپی ترشحات در محلول هیدروکسید پتاسیم ۱۰٪ و مشاهده عناصر هایفه‌ای کاذب مسجل می‌شود. بیماری خفیف را می‌توان با درمان موضعی برطرف کرد. بیماری شدیدتر با فلوکونازول قابل درمان است. سایر علل واژینیت عبارت‌اند از تریکومونا و باکتری‌های مخلوط.

بیماری‌های دستگاه اندوکراین و اختلالات متابولیک انواع مختلفی از اختلالات اندوکراین و متابولیک در زمینه عفونت HIV دیده می‌شوند. آنها به دلیل عوارض مستقیم عفونت HIV، ثانویه به عفونت‌های فرصت‌طلب یا نتوپلاسماها یا مربوط به عوارض دارویی ایجاد می‌شوند. بین



شکل ۳۹-۲۰۲ مشخصات لیپویدستروپی. A. چاقی تنه‌ای و کوهان بوفالو. B. تحلیل رفتن صورت. C. انباشت چربی داخل شکمی در CT اسکن.

هایپوکالمی در زمینه درمان با تنوفوویر یا آمفوتریسین دیده می‌شود. بیماری غده فوق کلیه می‌تواند ناشی از عفونت‌های میکوباکتریایی، بیماری CMV، بیماری کریبتوککی، هیستوپلاسموز، یا مسمومیت با کتوکونازول باشد. سندرم کوشینگ ایاتروژنیک می‌تواند با سرکوب محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال توسط استفاده موضعی گلوکوکورتیکوئیدها (تزریقی یا استنشاقی) در بیماران دریافت‌کننده ریتوناویر یا کوپیسیتات^۱ ایجاد شود. این امر به دلیل مهار آنزیم کبدی CYP3A4 توسط ریتوناویر است که سبب طولانی‌تر شدن نیمه عمر گلوکوکورتیکوئیدها می‌شود.

نیز با درمان ضد رتروویروسی در ارتباط است. این عارضه بیش از همه ضمن درمان با مهارکننده‌های آنالوگ نوکلئوزیدی نسخه‌بردار معکوس مشاهده می‌شود و می‌تواند کشنده باشد. افراد مبتلا به بیماری پیشرفته HIV ممکن است به هیپوناترمی ناشی از سندرم ترشح نامتناسب هورمون ضد ادراری (واژوپرسین) (SIADH) دچار شوند که پیامد افزایش دریافت آب آزاد و کاهش دفع آب آزاد است. SIADH معمولاً در ضمن بیماری ریوی یا CNS مشاهده می‌شود. افت سدیم سرم همچنین ممکن است به دلیل نارسایی فوق کلیوی رخ دهد؛ افزایش همزمان پتاسیم سرم می‌بایست توجه ما را به این احتمال جلب کند. هایپرکالمی می‌تواند ثانویه به نارسایی آدرنال، نفروپاتی HIV یا داروها خصوصاً تری متوپریم و پنتامیدین باشد.



درمان PCP از TMP/SMX استفاده می‌کنند رخ می‌دهند. به طور کلی مشخصات این واکنشهای دارویی عبارت‌اند از ثورات اریتماتو و موربیلی‌فرم که خارش‌دار هستند، به یکدیگر می‌پیوندند، و اغلب با تب همراه‌اند. با این حال تقریباً ۳۳٪ از این بیماران می‌توانند داروی مسبب واکنش‌های مذکور را ادامه دهند و لذا این واکنش‌ها اندیکاسیون فوری برای قطع مصرف داروها محسوب نمی‌شوند. آنافیلاکسی در بیماران مبتلا به عفونت HIV بسیار نادر است، و بیمارانی که طی یک دوره واحد درمان دچار یک واکنش جلدی می‌شوند، باز هم نامزد ادامه درمان یا پیشگیری با همان دارو در آینده به حساب می‌آیند. یک استثنای این قاعده، آنالوگ نوکلئوزیدی «آباکاویر» است که واکنشهای افزایش حساسیت‌کشنده‌ای در صورت شروع مجدد آن گزارش شده است. این افزایش حساسیت قویاً با هاپلوتیپ HLA-B5701 ارتباط دارد و واکنش افزایش حساسیت به آباکاویر، ممنوعیت مطلق برای ادامه درمان با آن است. در مورد داروهای دیگر از جمله TMP/SMX، رژیم‌های حساسیت‌زدایی به طور نسبی موفقیت‌آمیز بوده‌اند. مکانیسم‌های زمینه‌ای این واکنش‌های آلرژیک همچنان نامعلوم مانده است، لکن افزایش سطح IgE در بیماران مبتلا به عفونت HIV مشاهده شده است که با کاهش تعداد سلول‌های CD4+ T افزایش بیشتری پیدا می‌کند. نمونه‌های بی‌شمار بیمارانی که به داروهای متعددی واکنش نشان می‌دهند حکایت از آن دارد که مسیر مشترکی در این امر دخیل است.

عفونت HIV وجوه تشابه بسیاری با شکل‌های مختلفی از بیماری‌های خودایمنی دارد، نظیر فعال شدن قابل ملاحظه و چنددودمانی سلول‌های B که با میزان بالای بروز آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید، همچون آنتی‌بادی‌های ضد کاردیولیپین، آنتی‌بادی‌های VDRL، و ضد انعقاد‌های شبه لوپوسی همراه است. به علاوه، میزان بروز آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای در افراد مبتلا به عفونت HIV افزایش می‌یابد. علی‌رغم این یافته‌های سرولوژیک، هیچ مدرکی نشان نمی‌دهد که میزان بروز دو مورد از شایع‌ترین بیماری‌های خودایمنی، یعنی لوپوس اریتماتوی سیستمیک و آرتریت روماتوئید، در افراد مبتلا به عفونت HIV افزایش پیدا می‌کند. در واقع مشاهده شده است که این بیماری‌ها در صورت وجود همزمان عفونت HIV تا حدودی بهبود پیدا می‌کنند، احتمالاً به این دلیل که شاخه سالمی از پاسخ ایمنی شامل سلول‌های CD4+ T نقش تفکیک‌ناپذیری در آسیب‌زایی این اختلالات بازی می‌کند. به همین ترتیب، برخی گزارش‌های

در ۱۵-۱۰٪ از افراد آلوده به HIV، ممکن است عملکرد تیروئید تغییر کند. ممکن است پرکاری و کم‌کاری تیروئید هر دو مشاهده شود. اختلال غالب، کم‌کاری تحت بالینی تیروئید است. در جریان درمان ART افزایش سطح TSH در قریب به ۱۰٪ از بیماران مشاهده شده و حکایت از آن دارد که این می‌تواند تظاهری از بازسازی ایمنی باشد. بیماری گریوز ناشی از بازسازی ایمنی ممکن است به عنوان یک عارضه دیررس (۴۸-۹ ماه) ART رخ دهد. در بیماری پیشرفته HIV، ممکن است عفونت غده تیروئید با پاتوژن‌های فرصت‌طلب رخ دهد، نظیر P. جیروسی، CMV، میکوباکتری‌ها، توکسوپلازما گوندیی، و کریپتوکوکوس نشو فورمانس. این عفونت‌ها عموماً سبب بزرگ‌شدگی منتشر و غیرحساس غده تیروئید می‌شوند. عملکرد تیروئید معمولاً طبیعی است. تشخیص با انجام اسپیراسیون با سوزن ظریف یا بیوپسی باز مسجل می‌شود.

بسته به شدت بیماری، عفونت HIV با هیپوگنادیسم در ۵۰-۲۰٪ مردان همراه است و این میزان در زمینه ART کمترین است. این حالت عموماً عارضه ناخوشی زمینه‌ای است، ولی اختلال عملکرد بیضه ممکن است به صورت عارضه جانبی درمان با گانسیکلوویر نیز رخ دهد. در بعضی از مطالعات، قریب به دوسوم بیماران کاهش میل جنسی (لیبیدو) را گزارش کرده‌اند و یک‌سوم نیز از اختلال نعوظ شکایت دارند. برای بیماران مبتلا به هیپوگنادیسم علامت‌دار باید درمان جایگزینی آندروژن‌ها را در نظر گرفت. به غیر از مواردی که بیماری پیشرفته وجود دارد، به نظر نمی‌رسد که عفونت HIV تأثیر مهمی بر چرخه قاعدگی داشته باشد.

بیماری‌های ایمونولوژیک و روماتولوژیک اختلالات ایمونولوژیک و روماتولوژیک در بیماران مبتلا به عفونت HIV شایع‌اند و دامنه آنها از واکنش‌های افزایش حساسیت فوری و شدید (فصل ۳۴۷)، تا افزایش میزان بروز آرتریت واکنشی (فصل ۳۵۵) و تا اختلالاتی که مشخصه آنها لنفوسیتوز ارتشاحی منتشر است، تغییر می‌کند. بروز این پدیده‌ها در ضمن نقص ایمنی شدید و سرکوب ایمنی که مشخصه عفونت HIV است، یک تناقض آشکار محسوب می‌شود و ماهیت پیچیده سیستم ایمنی و مکانیسم تنظیم‌کننده آن را نشان می‌دهد.

آلرژی‌های دارویی مهم‌ترین واکنش‌های آلرژیک در افراد آلوده به HIV به شمار می‌روند و ظاهراً با پیشرفت بیماری شیوع آنها نیز بیشتر می‌شود. این واکنش‌ها در ۶۵٪ از بیمارانی که برای

منقول از بیماران مبتلا به نقص ایمنی متغیر شایع (فصل ۳۴۴)، که با هیپوگاماگلوبولینمی مشخص می‌شود، حاکی از آن است که پس از ابتلا به عفونت HIV، سطح ایمنوگلوبولین آنها طبیعی می‌شود، و این نشان‌دهنده نقش احتمالی فعالیت بیش از حد ایمنی با واسطه سلول‌های CD4+ T در بروز شکلهای خاصی از سندرم مذکور است. یک بیماری خودایمنی که ممکن است شیوع آن در افراد مبتلا به عفونت HIV افزایش پیدا کند، گونه‌ای از سندرم شوگرن اولیه است (فصل ۳۵۴). بیماران مبتلا به عفونت HIV ممکن است به سندرمی دچار شوند که تشکیل شده است از بزرگ‌سنگی غده پاروتید، خشکی چشمها و خشکی دهان، که با ارتشاح لنفوسیتی غدد بزاقی و ریه همراه است. ممکن است نوروپاتی محیطی، پلی‌میوزیت، اسیدوز توبولار کلیوی و هپاتیت نیز وجود داشته باشد. برخلاف سندرم شوگرن که در آن ارتشاح‌های لنفوسیتی عمدتاً از سلول‌های CD4+ T تشکیل شده‌اند، در بیماران مبتلا به عفونت HIV این ارتشاح‌ها بیشتر متشکل از سلول‌های CD8+ T هستند. به علاوه، بیماران مبتلا به سندرم شوگرن عمدتاً زنانی با اتوانتی‌بادی‌های La و Ro هستند که اکثراً هاپلوتیپهای MHC از نوع HLA-DR3 یا B8- دارند، ولی افراد آلوده به HIV که به این سندرم نیز مبتلا هستند معمولاً مردان سیاهپوست آمریکایی هستند که آنتی La یا Ro را ندارند و اکثراً HLA-DR5 در آنها وجود دارد. به نظر می‌رسد که با افزایش کاربرد درمان ضد رتروویروسی مؤثر، شیوع این سندرم کاهش یافته است. اصطلاح سندرم لنفوسیتوز ارتشاحی منتشر (DILS) برای توصیف این مقوله پیشنهاد شده است تا بتوان آن را از سندرم شوگرن متمایز کرد.

تقریباً یک سوم افراد آلوده به HIV به آرترالژی دچار می‌شوند؛ به علاوه، در ۱۰-۵٪ از این بیماران شکلی از آرتریت واکنشی نظیر سندرم رایتر یا آرتریت پسوریاتیک و اسپوندیلوآرتروپاتی تمایزنیافته تشخیص داده می‌شود (فصل ۳۵۵). هرچه کفایت دستگاه ایمنی کاهش بیشتری پیدا می‌کند فراوانی این سندرم‌ها نیز بیشتر می‌شود. این همراهی ممکن است با افزایش تعداد عفونت با ارگاناسم‌هایی مربوط باشد که با پیشرفت نقص ایمنی، یک آرتریت واکنشی را برمی‌انگیزند، یا با از بین رفتن سلول‌های مهم T تنظیم‌کننده مربوط باشد. آرتریت‌های واکنشی در افراد آلوده به HIV عموماً به درمان استاندارد به خوبی پاسخ می‌دهند؛ با این حال درمان با متوترکسات با افزایش میزان بروز عفونت‌های فرصت‌طلب همراه بوده است و می‌بایست با احتیاط و فقط در موارد شدید به

کار رود.

افراد آلوده به HIV همچنین به انواع مختلفی از مشکلات مفصلی دچار می‌شوند که علت واضحی ندارند و در مجموع به آنها آرتروپاتی مرتبط با HIV یا AIDS گفته می‌شود. مشخصه این سندرم یک آرتریت اولیگوآرتیکولر تحت حاد است که طی ۶-۱ هفته بروز می‌کند و ۶ هفته تا ۶ ماه طول می‌کشد. این سندرم عموماً مفاصل بزرگ و اکثراً زانو و مچ پا را درگیر می‌کند، غیرفرسایشی است، و فقط یک پاسخ التهابی خفیف ایجاد می‌کند. تصاویر رادیوگرافی مفاصل نکته خاصی را نشان نمی‌دهند. داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی فقط اندکی مؤثرند؛ با این حال تجویز داخل مفصلی گلوکوکورتیکوئیدها سبب رفع مشکل بیمار شده است. دومین نوع آرتریت که باز تصور می‌شود ثانوی به عفونت HIV است سندرم مفصلی دردناک نام دارد. این اختلال در قریب به ۱۰٪ از مبتلایان به AIDS مشاهده می‌شود و به صورت یک درد حاد، شدید، و تیز در مفصل مبتلا ظاهر می‌کند. این سندرم عمدتاً زانوها، آرنج‌ها، و شانه‌ها را درگیر می‌کند؛ ۲۴-۲ ساعت طول می‌کشد؛ و ممکن است آن قدر شدید باشد که به ضد دردهای مخدر نیاز پیدا کند. علت این آرتروپاتی معلوم نیست؛ با این حال تصور می‌شود که علت آن تأثیر مستقیم HIV بر مفاصل است. این اختلال یادآور این حقیقت است که سایر لنتی ویروس‌ها، مخصوصاً ویروس آرتریت - انسفالیت کاپرین، می‌توانند مستقیماً آرتریت ایجاد کنند.

انواع مختلفی از سایر بیماری‌های ایمنولوژیک یا روماتولوژیک در افراد آلوده به HIV گزارش شده‌اند که یا به صورت اولیه یا در ارتباط با عفونت‌های فرصت‌طلب یا داروهای می‌دهند. با استفاده از معیارهای درد گسترده عضلانی - اسکلتی به مدت حداقل ۳ ماه و وجود حداقل ۱۱ نقطه حساس در لمس به وسیله انگشتان از ۱۸ نقطه، در ۱۱٪ از افراد همگروه مبتلا به HIV، که ۵۵٪ آنها را معتادان به داروهای تزریقی وریدی تشکیل می‌دهند، تشخیص فیرومیالژی مطرح شد (فصل ۳۶۶). میزان بروز آرتریت آشکار در این افراد کمتر از سایر جمعیت‌های مطالعه شده‌ای است که عمدتاً از مردان همجنس‌باز تشکیل شده‌اند، ولی این داده‌ها مؤید این مفهوم هستند که برخی مشکلات عضلانی - اسکلتی وجود دارند که مستقیماً در نتیجه عفونت HIV رخ می‌دهند. آنژیئیت (التهاب عروقی) CNS و پلی‌میوزیت نیز در افراد آلوده به HIV گزارش شده است. آرتریت سپتیک به طرز شگفت‌آوری نادر است، مخصوصاً با توجه به

جدول ۱۳-۲۰۲. علل سرکوب مغز استخوان در بیماران مبتلا به عفونت HIV

عفونت HIV	داروها
عفونت‌های مایکوباکتریایی	زیدوودین
عفونت‌های قارچی	داپسون
عفونت پاروویروس B19	تری‌متوپریم/سولفامتوکسازول
لنفوم	پیریمتامین
	۵- فلوئوسیتوزین
	گان‌سیکلوویر
	اینترفرون α
	تری‌متوکسات
	فوسکارنت

سندرم التهابی بازسازی ایمنی (IRIS) پس از شروع درمان مؤثر ضد رتروویروسی (ART) ممکن است عفونت‌های فرصت‌طلبی که از قبل وجود داشته و درمان نشده یا به صورت ناقص درمان شده بودند به طرز متناقضی شدیدتر شوند. ممکن است به دنبال شروع درمان‌های ضد رتروویروسی، بیماری‌های خودایمنی از پیش موجود بدتر شوند یا بیماری خودایمنی جدیدی آغاز شود (جدول ۱۳-۲۰۲). IRIS مرتبط با یک عفونت یا بدخیمی از پیش موجود با عنوان IRIS متناقض^۱ شناخته می‌شود، در حالی که IRIS ناشی از یک شرایط از پیش تشخیص داده نشده IRIS آشکار شده^۲ نامیده می‌شود. اصطلاح بیماری بازسازی ایمنی (IRD) گاهی برای افتراق تظاهرات مرتبط با بیماری‌های فرصت‌طلب در IRIS از تظاهراتی از IRIS که به بیماری‌های خودایمنی مربوط‌اند، استفاده می‌شود. IRD مخصوصاً در بیمارانی شایع‌اند که عفونت‌های زمینه‌ای و درمان نشده مایکوباکتریایی یا قارچی دارند. برخی اشکال IRIS در ۳۰-۱۰٪ بیماران به دنبال آغاز ART، بسته به شرایط بالینی مشاهده می‌شود، و در بیمارانی که با شمار لنفوسیت‌های CD4+ T کمتر از ۵۰ سلول در هر میکرولیتر درمان را شروع کرده‌اند، شایع‌تر است. در بیماران مذکور متعاقب شروع ART افت شدیدتری در میزان HIV RNA مشاهده می‌شود. علایم و نشانه‌ها بین ۲ هفته تا ۲ سال از شروع درمان ART ظاهر می‌شوند و شامل لنفادنیت موضعی،

جدول ۱۲-۲۰۲. خصوصیات سندرم التهابی بازسازی ایمنی (IRIS)

- به شکل متناقضی، بدتر شدن یک شرایط بالینی از پیش موجود یا ظهور ناگهانی یک یافته‌ی بالینی جدید (آشکار شدن) به دنبال شروع درمان ضد رتروویروسی مشاهده می‌شود.
- هفته‌ها تا ماه‌ها پس از شروع درمان ضد رتروویروسی رخ می‌دهد.
- در بیمارانی که با $CD4+ T < 50/\mu L$ درمان را شروع می‌کنند، شایع‌تر است که به دلیل افت شدید بار ویروسی است.
- معمولاً در زمینه‌ی سل مشاهده می‌شود؛ مخصوصاً زمانی که ART با فاصله‌ی زمانی اندکی پس از شروع درمان ضد سل شروع شود.
- می‌تواند کشنده باشد.

افزایش میزان بروز باکتریی استافیلوککی که در این افراد مشاهده می‌شود. اگر آرتریت سپتیک گزارش شود معمولاً علت آن استافیلوکوک اورئوس، عفونت‌های قارچی سیستمیک با کک، نئوفورمانس، اسپروتریکس شکلی، یا ه. کپسولاتوم، یا عفونت مایکوباکتریایی سیستمیک با م. توبرکلوزیس، م. هموفیلوم، م. آویوم یا م. کانزاسی است.

در بیماران آلوده به HIV که تحت درمان با ART قرار داشتند، افزایش بروز استئونکروز یا نکروز آواسکولار در لگن و شانه‌ها مشاهده شد. در یک مطالعه بر روی بیماران بدون علامت، ۴/۴ درصد از آن‌ها در بررسی با MRI شواهدی از استئونکروز نشان دادند. با این که درک دقیق روابط علت و معلولی دشوار بوده است، ارتباط این عارضه با استفاده از عوامل کاهنده‌ی لیپیدها، گلوکوکورتیکوئیدهای سیستمیک و تستوسترون؛ تمرینات بدنسازی؛ مصرف الکل؛ و حضور آنتی‌بادی‌های ضد کاردیولیپین، مشخص شده است. در ۷ درصد از زنان مبتلا به HIV استئوپروز مشاهده شده، که ۴۱ درصد آن‌ها به درجاتی از استئوپنی نیز دچار بوده‌اند. مطالعات متعددی کاهش ۲ تا ۶ درصدی تراکم معدنی استخوان را در دو سال اول بعد از شروع درمان با ART، ثبت کرده‌اند. این یافته می‌تواند تا حدودی با رژیم‌های حاوی تنوفوویر در ارتباط باشد.

تب طولانی، ارتشاح ریوی، هپاتیت، افزایش فشار داخل جمجمه‌ای، یووئیت، سارکوییدوز و بیماری گریوز می‌باشد. سیر بالینی بیماری ممکن است طولانی باشد و در موارد شدید منجر به مرگ شود. به نظر می‌رسد که مکانیسم زمینه‌ای این سندرم‌ها با پدیده‌های شبیه به واکنش‌های افزایش حساسیت نوع IV ارتباط دارند و بازتاب بهبود فوری در عملکرد ایمنی هستند که به دنبال افت سطح HIV-RNA و کنترل اثرات سرکوب ایمنی ناشی از عفونت HIV رخ می‌دهد. در موارد شدید، استفاده از داروهای سرکوب‌کننده ایمنی نظیر گلوکوکورتیکوئیدها برای مهار جزء التهابی این واکنشها و در ضمن اینکه درمان اختصاصی ضد میکروبی اثرات خود را اعمال می‌کند، ممکن است لازم باشد.

بیماری‌های دستگاه خونساز اختلالات دستگاه خونساز

نظیر لنفادنوپاتی، آنمی، لکوپنی، و / یا ترومبوسیتوپنی، در تمام سیر عفونت HIV شایع‌اند و ممکن است نتیجه مستقیم HIV، تظاهر نتوپلاسم‌ها و عفونت‌های ثانویه، یا عارضه جانبی درمان باشند (جدول ۱۳-۲۰). مطالعه مستقیم بافت‌شناسی و کشت غدد لنفاوی یا بافت مغز استخوان اغلب تشخیص را معلوم می‌کند. گزارش شده است که درصد قابل ملاحظه‌ای از مواد آسیب‌ر شده از مغز استخوان بیماران مبتلا به عفونت HIV حاوی تجمعات لنفوئیدی است که اهمیت آنها دقیقاً معلوم نشده است. شروع درمان ART سبب معکوس شدن روند اکثر عوارض هماتولوژیکی می‌شود که نتیجه مستقیم عفونت HIV هستند.

برخی بیماران، که از سایر جهات بی‌علامت هستند، لنفادنوپاتی عمومی^۱ پایدار به عنوان تظاهرات بالینی زودرس عفونت HIV دارند. این تظاهر به صورت وجود گره‌های لنفی بزرگ شده ($> 1\text{cm}$) در دو یا بیشتر منطقه خارج اینگوینال به مدت بیش از ۳ ماه بدون علت آشکار دیگری می‌باشد. لنفادنوپاتی به دلیل هایپرپلازی شدید فولیکولار در گره لنفی در پاسخ به عفونت HIV ایجاد می‌شود. گره‌ها معمولاً از هم جدا بوده و به راحتی حرکت می‌کنند. این تظاهر بیماری HIV، در هر سطحی از اختلال عملکرد ایمنی دیده می‌شود و با افزایش احتمال ایجاد AIDS همراه نیست. به طور متناقض، کاهش لنفادنوپاتی یا کاهش سائز گره لنفی در صورت عدم انجام ART، عامل پیش‌گویی کننده پیشرفت بیماری است. در بیماران با شمارش سلول $\text{CD4}^+ \text{T}$ بیش از $200/\mu\text{L}$ ، تشخیص‌های افتراقی لنفادنوپاتی شامل KS، TB، بیماری کسلمن و لنفوم می‌باشد. در بیماران مبتلا به بیماری پیشرفته، لنفادنوپاتی به

دلیل عفونت مایکوباکتریال آتیبیک، توکسوپلاسموزیس، عفونت قارچی سیستمیک یا آنژیوماتوز باسیلاری می‌باشد. بیوپسی گره لنفی در بیماران دارای شمارش سلول $\text{CD4}^+ \text{T}$ کمتر از $200/\mu\text{L}$ اندیکاسیون دارد، در حالی که در بیماران دارای بیماری مراحل اولیه در صورتی که علائم و نشانه‌های ناخوشی سیستمیک مثل تب و کاهش وزن نباشد یا گره‌های لنفی رشد نکرده باشند و فیکس یا به هم چسبیده نشوند، اندیکاسیون ندارد. گاموپاتی منوکلونال با اهمیت نامشخص (MGUS) (فصل ۱۰۷)، که به صورت وجود IgG، IgA یا IgM منوکلونال در سرم در غیاب یک علت مشخص تعریف می‌شود، در ۳٪ بیماران دچار عفونت HIV دیده می‌شود. اهمیت بالینی این یافته‌ها در بیماران مبتلا به عفونت HIV در کل نامشخص است، گرچه این حالت با سایر عفونت‌های ویرال، لنفوم غیرهوجکین و بدخیمی پلاسماسل همراه است.

آنمی شایع‌ترین اختلال هماتولوژیک در بیماران مبتلا به HIV است و در غیاب یک علت خاص قابل درمان به‌طور مستقل با پروگنوز بدی همراه است. در حالی که معمولاً آنمی خفیف است، می‌تواند کاملاً شدید باشد و به انتقال مزمن خون نیاز داشته باشد. علل خاص قابل برگشت آنمی در زمینه عفونت HIV شامل سمیت دارویی، عفونت مایکوباکتریال و قارچی سیستمیک، کمبود تغذیه و عفونت پاروویروس B19 می‌باشند. ضد رتروویروس زیدوودین می‌توانند بلوغ اریتروئید را قبل از تأثیر بر سایر اجزای مغز استخوان، بلوک کند. مشخصه درمان با زیدوودین، افزایش حجم میانگین گلبولی (MCV) است. داروی دیگری که در بیماران مبتلا به HIV استفاده می‌شود و به طور انتخابی روی رده‌ی اریتروئید اثر می‌گذارد، داپسون می‌باشد. این دارو می‌تواند آنمی همولیتیک جدی در بیماران دچار کمبود گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز و آنمی عملکردی در سایر افراد از طریق ایجاد مت‌هموگلوبینمی ایجاد کند. سطح فولات معمولاً در افراد مبتلا به عفونت HIV نرمال است؛ با این حال سطح ویتامین B12 به دلیل آکلریدی یا سوءجذب ممکن است کاهش یابد. آنمی همولیتیک اتوایمیون واقعی نادر است، گرچه ۲۰٪ بیماران مبتلا به عفونت HIV، ممکن است دارای تست آنتی‌گلوبولین مستقیم مثبت به دلیل فعال شدن پلی‌کلونال سلول‌های B باشند. ممکن است عفونت با پاروویروس B19 سبب آنمی شود. در نظر داشتن احتمال این عفونت بسیار مهم

یک آنتی‌بادی مختص پلاکت وجود دارد که بر ضد یک جزء ۲۵ کیلودالتونی سطح پلاکت ساخته شده است. داده‌های دیگری حاکی از آن‌اند که ترومبوسیتوپنی در بیماران مبتلا به عفونت HIV ممکن است ناشی از تأثیر مستقیم HIV بر مگاکاریوسیت‌ها باشد. ولی علت آن هرچه که باشد، کاملاً واضح است که مؤثرترین رویکرد طبی برای حل این مشکل استفاده از درمان ART است. برای بیمارانی که تعداد پلاکت‌های آنها کمتر از $20,000/\mu\text{L}$ است درمان مناسب شامل رویکرد تهاجمی‌تری است که از ترکیب ایمنोगلوبولین وریدی یا ایمنोगلوبولین ضد Rh برای ایجاد پاسخ فوری و از درمان ضد رتروویروسی برای ایجاد یک پاسخ طولانی‌تر تشکیل شده باشد. ریتوکسیماب در بعضی از موارد مقاوم با موفقیت همراه بوده است. اسپلنکتومی به ندرت لازم می‌شود و برای بیمارانی انجام می‌گیرد که به تدابیر طبی مقاوم باشند. به دلیل خطر بروز عفونت‌های شدید با ارگان‌نیم‌های کپسول‌دار، تمام بیماران مبتلا به عفونت HIV در حوالی زمان طحال‌برداری باید با واکسن‌ها جهت پیشگیری از ایجاد بیماری به دلیل S، پنومونی، N، منتزیتیدیس و H آنفلوآنزای نوع B ایمن‌سازی شوند. لازم به ذکر است که علاوه بر افزایش شمار پلاکت‌ها، برداشتن طحال سبب افزایش تعداد لنفوسیت‌های خون محیطی نیز می‌شود و لذا نمی‌توان به نتیجه شمارش سلول‌های $CD4+ T$ به عنوان نشانگر کفایت ایمنی اعتماد کرد. در این شرایط برای اتخاذ تصمیمات تشخیصی در رابطه با احتمال بروز عفونت‌های فرصت‌طلب، باید بر درصد سلول‌های $CD4+ T$ تکیه کرد. درصد سلول‌های $CD4+ T$ معادل ۱۵ تقریباً معادل تعداد $200/\mu\text{L}$ از این سلول‌ها است. در مراحل ابتدایی عفونت HIV، ترومبوسیتوپنی همچنین به عنوان پیامد پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک کلاسیک نیز گزارش شده است (فصل ۱۱۱). این سندرم بالینی شامل تب، ترومبوسیتوپنی، آنمی همولیتیک، و اختلال عملکرد نورولوژیک و کلیوی است و یکی از عوارض نادر مراحل اولیه عفونت HIV به شمار می‌رود. همانند سایر شرایط، تدابیر درمانی مناسب این سندرم شامل استفاده از سالیسیلات‌ها و تعویض پلاسما است. سایر علل ترومبوسیتوپنی عبارت‌اند از لنفوم، عفونت‌های مایکوپلازمایی، و عفونت‌های قارچی.

تقریباً ۱٪ بیماران مبتلا به HIV در سال، بیماری ترومبوسیتوپنیک وریدی مثل ترومبوز ورید عمقی یا آمبولی ریوی را تجربه می‌کنند. این میزان حدود ۱۰ برابر بیشتر از جمعیتی است که از نظر سنی با این گروه تطبیق داده شده‌اند. عواملی که

است، چون به درمان با ایمنोगلوبولین داخل وریدی به خوبی پاسخ می‌دهد. سطح اریتروپویتین در بیماران مبتلا به HIV و آنمی، با توجه به شدت آنمی آنها عموماً کمتر از میزان مورد انتظار است. درمان با اریتروپویتین ممکن است سطح هموگلوبین را افزایش دهد. یک استثنای این مسئله، گروهی از بیماران مبتلا به آنمی مرتبط با زیدوودین هستند که سطح اریتروپویتین در آنها ممکن است نسبتاً بالا باشد.

در طول سیر عفونت HIV، نوتروپنی ممکن است تقریباً در نیمی از بیماران رخ دهد. نوتروپنی در اکثر موارد خفیف است؛ با این حال ممکن است شدید باشد و بیمار را در معرض خطر عفونت‌های باکتریایی خودبخودی قرار دهد. این حالت بیش از همه در بیمارانی دیده می‌شود که بیماری HIV آنها شدیداً پیشرفت کرده است و همچنین در بیمارانی که به هر تعداد از درمان‌های سرکوب‌کننده بالقوه مغز استخوان استفاده می‌کنند. در صورت بروز نوتروپنی، بیماری‌هایی که معمولاً در افراد آلوده به HIV دیده نمی‌شوند، نظیر اسپرزیلوز یا موکورمیکوز، ممکن است رخ دهند. فاکتور محرک کولونی گرانولوسیت (G-CSF) و GM-CSF، صرف نظر از علت نوتروپنی، هر دو سبب افزایش تعداد نوتروفیل‌ها در بیماران مبتلا به عفونت HIV می‌شوند. نگرانی که قبلاً درباره توانایی این عوامل در افزایش سطح HIV وجود داشت در کارآزمایی‌های بالینی کنترل شده به اثبات نرسیده است.

ترومبوسیتوپنی ممکن است از پیامدهای زودرس عفونت HIV باشد. تقریباً ۳٪ از بیماران با عفونت درمان نشده HIV و تعداد سلول‌های $CD4+ T \leq 400/\mu\text{L}$ دارای شمار پلاکتی کمتر از $150,000/\mu\text{L}$ هستند. در مورد بیماران درمان نشده با تعداد سلول‌های $CD4+ T$ کمتر از $400/\mu\text{L}$ ، این میزان بروز به ۱۰٪ افزایش پیدا می‌کند. ترومبوسیتوپنی در بیماران با عفونت همزمان هیپاتیت C، سیروز، و/یا همانندسازی در حال پیشرفت HIV با میزان بالا، شایع‌تر است. ترومبوسیتوپنی در مبتلایان به عفونت HIV به ندرت مشکل بالینی جدی ایجاد می‌کند و عموماً به ART موفق به خوبی پاسخ می‌دهد. این اختلال از لحاظ بالینی مشابه ترومبوسیتوپنی است که در مبتلایان به پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایدئوپاتیک مشاهده می‌شود (فصل ۱۱۱). کمپلکس‌های ایمنی حاوی آنتی‌بادی‌های ضد gp120 و آنتی‌بادی‌های ضد - ضد gp120 در گردش خون و روی سطح پلاکت‌های افراد مبتلا به عفونت HIV مشاهده شده‌اند. همچنین معلوم شده است که در بیماران مبتلا به عفونت HIV

با افزایش خطر ترومبوز بالینی مرتبط هستند عبارتند از سن بالای ۴۵ سال، میزان CD4 کمتر، سابقه‌ی عفونت فرصت‌طلب و مصرف استروژن. اختلالات آبشار انعقادی مثل کاهش فعالیت پروتئین S، افزایش فاکتور VIII، وجود آنتی‌بادی‌های ضد کاردیولپین، بیان PAR-1 بر روی سلول‌های T یا ضد انعقاد مشابه لوپوس در بیش از ۵۰٪ بیماران مبتلا به HIV گزارش شده است. اهمیت بالینی تحایل افزایش یافته به بیماری ترومبوآمبولیک احتمالاً بیانگر بالا رفتن دی‌دایمر بوده و قویاً با مرگ‌ومیر ناشی از تمامی علل در بیماران مبتلا به HIV مرتبط است (جدول ۹-۲۰۲).

بیماری‌های درماتولوژیک مشکلات درماتولوژیک در بیش از ۹۰٪ از بیماران مبتلا به عفونت HIV رخ می‌دهند. از بثورات ماکولی و روزئولا مانند که در سندرم حاد تبدیل سرمی دیده می‌شوند، تا سارکوم کاپوزی گسترده در مرحله انتهایی، همگی تظاهرات جلدی بیماری HIV هستند که در تمام سیر این عفونت دیده می‌شوند. برخی از مشکلات شایع‌تر و غیرنئوپلاستیک عبارت‌اند از درماتیت سبورئیک، فولیکولیت و عفونت‌های فرصت‌طلب. پنوموسیټوز خارج ریوی ممکن است یک واسکولیت نکروزدهنده ایجاد کند. اختلالات نئوپلاستیک در بخش مجزایی در ادامه بحث بررسی شده‌اند.

درماتیت سبورئیک در ۳٪ جمعیت عمومی و قریب به ۵۰٪ از بیماران مبتلا به عفونت HIV رخ می‌دهد. هرچه تعداد سلول‌های CD4+ T کمتر می‌شود، شیوع و شدت درماتیت سبورئیک افزایش می‌یابد. در افراد آلوده به HIV، عفونت همزمان با پیتروسیپوروم که یک قارچ شبه مخمری است می‌تواند درماتیت سبورئیک را تشدید کند؛ استفاده از داروهای ضد قارچ موضعی در موارد مقاوم به درمان موضعی استاندارد توصیه شده است.

فولیکولیت یکی از شایع‌ترین اختلالات پوستی در بیماران آلوده به HIV می‌باشد و تقریباً در ۲۰٪ بیماران دیده می‌شود. این اختلال در بیمارانی که شمار لنفوسیت‌های $TCD4+ < 200/\mu L$ دارند شایع‌تر است. ظهور ناگهانی پاپول‌های خارش‌دار یکی از شایع‌ترین راش‌های خارش‌دار در بیماران مبتلا به HIV است. این پاپول‌ها می‌تواند به شکل پاپول‌های متعدد روی صورت، تنه و سطوح اکستانسور بروز کرده و با درمان ART بهبود یابند. فولیکولیت پوستولی ائوزینوفیلی یک شکل نادر فولیکولیت است که در بیماران مبتلا

به عفونت HIV با فراوانی بیشتری دیده می‌شود. تظاهر آن به صورت پاپول‌های اطراف فولیکولی متعدد و کهیری است که ممکن است به هم ملحق شده و ضایعات پلاک مانند ایجاد کنند. در بیوپسی پوست یک ارتشاح ائوزینوفیلی در فولیکول مو دیده می‌شود که در موارد مشخصی با حضور مایت همراه است. بیماران نوعاً سطح سرمی بالایی از IgE دارند و ممکن است به درمان با داروهای ضد کرم موضعی پاسخ بدهند. خارش علامت شایعی در بیماران مبتلا به عفونت HIV بوده و می‌تواند منجر به پروریگو ندولاریس^۱ شود. همچنین شکل شدیدی از گال نروژی در بیماران مبتلا به عفونت HIV گزارش شده است که با ضایعات هیپرکراتوتیک شبیه به پسوریازیس همراه است.

گرچه افزایش شیوع پسوریازیس و ایکتیوز گزارش نشده است، ولی ممکن است شدت هر دوی آنها در بیماران مبتلا به عفونت HIV بسیار زیاد باشد. پسوریازیس که از قبل وجود داشته است ممکن است پس از عفونت HIV به شکل قطره‌ای^۲ ظاهر شود و به درمان مقاوم شود.

فعالیت مجدد هریس زوستر (زونا) در ۲۰-۱۰٪ از بیماران مبتلا به عفونت HIV دیده می‌شود. این سندرم فعالیت مجدد ویروس واریسلا - زوستر نشان‌دهنده کاهش اندک عملکرد ایمنی است و ممکن است اولین نشانه بالینی نقص ایمنی باشد. در یک مطالعه، بیمارانی که دچار زونا شده بودند به طور متوسط ۵ سال پس از عفونت HIV به آن مبتلا شده بودند. در یک همگروه شامل بیماران مبتلا به عفونت HIV و زونای موضعی، متعاقباً میزان بروز AIDS یک درصد در هر ماه بود. در این مطالعه، اگر بروز زونا با درد شدید، درگیری وسیع پوست، یا درگیری درماتومهای جمجمه‌ای یا گردنی همراه باشد، احتمال بروز AIDS افزایش پیدا می‌کند. تظاهرات بالینی فعالیت مجدد زونا در افراد آلوده به HIV، هرچند که نشان‌دهنده اختلال ایمنولوژیک است، ولی شدت آن به اندازه‌ای که در سایر اختلالات نقص ایمنی دیده می‌شود نیست. بنابراین هرچند که ممکن است ضایعات بر روی چند درماتوم شامل طناب نخاعی گسترش پیدا کنند و/یا با درگیری منتشر و شدید جلدی همراه باشند، ولی درگیری احشایی گزارش نشده است. برخلاف بیمارانی که وضعیت نقص ایمنی زمینه‌ای شناخته شده‌ای ندارند، در افراد مبتلا به عفونت HIV معمولاً زونا به صورت راجعه بروز می‌کند و میزان عود آن تقریباً ۲۰٪ است.

جدول ۱۴-۲۰۲. بیماری‌های نورولوژیک در بیماران مبتلا به عفونت HIV

عفونت‌های فرصت طلب	میلوپاتی
توکسوپلاسموز	میلوپاتی واکوئلی
کریپتوکوکوس	آتاکسی حسی خالص
لکوانسفالوپاتی چندکانونی	پارستزی/دیس استزی
پیشرونده	نوروپاتی محیطی
سیتومگالوویروس	پلی‌نوروپاتی حاد التهابی
سیفیلیس	میلین زدا (سندرم گیلن باره)
مایکوباکتریوم توبرکولوزیس	پلی‌نوروپاتی مزمن التهابی
عفونت HTLV-1	میلین زدا (CIDP)
آمیبیازیس	منونوریت مولتی پلکس
بدخیمی‌ها	پلی‌نوروپاتی قرینه دیستال
لنفوم اولیه CNS	میوپاتی
سارکوم کاپوزی	
نتیجه عفونت HIV-1	
مننژیت آسپتیک	
اختلالات عصبی - شناختی	
ناشی از HIV (HAND)	
شامل انسفالوپاتی HIV /	
مجموعه‌ی زوال عقل	
AIDS	

برای واکنش‌های دارویی محسوب می‌شود (فصل ۵۶). اکثر واکنش‌های پوستی خفیف‌اند و لزوماً اندیکاسیون قطع مصرف دارو به شمار نمی‌روند، ولی ممکن است واکنش‌های جلدی بسیار شدیدی نیز رخ دهند، نظیر اریترودرما و سندرم استیونس - جانسون، و نکرولیز اپیدرم توکسیک، که در اثر واکنش به داروها ایجاد می‌شوند؛ (مخصوصاً داروهای سولفا، مهارکننده‌های غیرنوکلئوزیدی نسخه‌بردار معکوس، آباکاویر، آمپرناویر، داروناویر، فوسامپرناویر و تیپراناویر). به همین ترتیب، بیماران مبتلا به عفونت HIV اغلب حساسیت زیادی به نور دارند و در صورت تماس با نور آفتاب یا به صورت عارضه جانبی پرتودرمانی، به سادگی پوستشان می‌سوزد (فصل ۵۷).

عفونت HIV و درمان آن می‌تواند تغییراتی در ظاهر و زیبایی پوست ایجاد کند که اهمیت بالینی چندانی ندارند ولی ممکن است برای بیمار ناراحت‌کننده باشند. زرد شدن ناخن‌ها و صاف شدن موها، مخصوصاً در بیماران سیاهپوست آمریکایی،

والاسیکلوویر، آسیکلوویر یا فامسیکلوویر درمان انتخابی می‌باشد. در بیمارانی که ویروس مقاوم به آسیکلوویر دارند فوسکارنت ممکن است درمان ارزشمندی باشد.

عفونت با ویروس هرپس سیمپلکس در افراد آلوده به HIV با ضایعات راجعه دهانی - لبی، تناسلی، و اطراف مقعدی همراه است که بخشی از سندرم‌های راجعه فعالیت مجدد را تشکیل می‌دهند (فصل ۱۸۷). به تدریج که بیماری HIV پیشرفت و تعداد سلول‌های $CD4+ T$ کاهش پیدا می‌کند، این عفونت‌ها شایع‌تر و شدیدتر می‌شوند. ضایعات اغلب ظاهر گوشتی و قرمزرنگی دارند، کاملاً دردناک هستند، و تمایل دارند در قسمت‌های بالای شکاف گلوئیتال ایجاد شوند (شکل ۲۷-۲۰۲). درگیری اطراف رکتوم با HIV ممکن است با پروکتیت و شقاق‌های مقعدی همراه باشد. در هر بیمار آلوده به HIV با ضایعات دردناک اطراف رکتوم که به سختی بهبود پیدا می‌کنند باید HSV را جزء اولین تشخیص‌های افتراقی مدنظر قرار داد. علاوه بر زخم‌های راجعه مخاطی، عفونت راجعه HSV به شکل عقریک هرپسی می‌تواند در بیماران مبتلا به عفونت HIV مشکل‌ساز باشد که به صورت وزیکول‌های دردناک یا سائیدگی وسیع جلدی تظاهر می‌کند. والاسیکلوویر، آسیکلوویر یا فامسیکلوویر درمان انتخابی در این شرایط می‌باشند. نکته قابل توجه آنکه حتی فعالیت مجدد تحت بالینی هرپس سیمپلکس نیز ممکن است با افزایش سطح پلاسماوی HIV-RNA همراه باشد.

بثورات پوستی منتشر ناشی از مولوسکوم کتازوبوزوم ممکن است در بیماران مبتلا به عفونت پیشرفته HIV دیده شوند. این ضایعات ناف‌دار و به رنگ گوشت مشابه ضایعات پنی‌سیلیوم مارنفتی یا کریپتوکوکوز هستند. آنها تمایل دارند که با ART مؤثر، پسرفت کنند و می‌توانند با درمان موضعی نیز مداوا شوند. به همین نحو، در بیمارانی که تعداد سلول‌های $CD4+ T$ آنها کم است ممکن است ضایعات کوندیلوما آکومیناتا شدیدتر و گسترده‌تر باشند. کرم ایمی‌کوئیمد^۱ ممکن است در برخی موارد مفید باشد. عفونت‌های مایکوباکتریایی آتیبیک می‌توانند به صورت ندول‌های جلدی اریتماتو تظاهر کنند، همچنان که ممکن است عفونت‌های قارچی، بارتونلا، آکانتاموئا، و سارکوم کاپوزی نیز چنین تظاهری داشته باشند. ایجاد عفونت‌های پوستی با آسپرژیلوس در محل قرارگذاری کاتتر داخل وریدی، مشاهده شده است.

پوست بیماران مبتلا به عفونت HIV غالباً یک ارگان هدف

به دنبال عفونت HIV گزارش شده است. تجویز زیدوودین با بلند شدن مژه‌ها و آبی رنگ شدن ناخن‌ها همراه بوده است که باز هم در بیماران سیاهپوست آمریکایی شایع‌تر است. درمان با کلوفازیمین می‌تواند رنگ زرد مایل به نارنجی در پوست و ادرار ایجاد کند.

بیماری‌های نورولوژیک بیماری بالینی دستگاه عصبی، میزان قابل ملاحظه‌ای از عوارض را در درصد بالایی از بیماران مبتلا به عفونت HIV سبب می‌شود (جدول ۱۴-۲۰۲). مشکلات نورولوژیکی که در مبتلایان به عفونت HIV رخ می‌دهند ممکن است اولیه و ناشی از روند بیماری‌زایی عفونت HIV، یا ثانویه به بدخیمی‌ها یا عفونت‌های فرصت‌طلب باشند. تعدادی از شایع‌ترین بیماری‌های فرصت‌طلبی که CNS را درگیر می‌کنند عبارت‌اند از توکسوپلاسموز، کریپتوکوکوز، لکوانسفالوپاتی چندکانونی پیشرونده، و لنفوم اولیه CNS. مشکلات دیگری که شیوع کمتری دارند عبارت‌اند از عفونت‌های مایکوباکتریایی؛ سیفیلیس؛ و عفونت با CMV، هرپس زوستر، HTLV-1، تریانوزوما کروز، یا آکانتاما. به طور کلی، بیماری‌های ثانویه CNS تقریباً در یک سوم بیماران مبتلا به AIDS رخ می‌دهند. این داده‌ها مربوط به زمانی هستند که هنوز کاربرد گسترده درمان ترکیبی ضد رتروویروسی رایج نشده بود، و فراوانی ذکر شده در بیمارانی که همانندسازی ویروسی در آنها سرکوب شده به نحو چشمگیری کاهش پیدا می‌کند. فرآیندهای اولیه مرتبط با عفونت HIV در دستگاه عصبی، مشابه آنهایی هستند که در عفونت با سایر لنتی‌ویروس‌ها، نظیر ویروس ویسنا - مدی^۱ گوسفند مشاهده می‌شوند.

مشکلات نورولوژیک که مستقیماً با HIV مرتبط هستند در سراسر سیر این بیماری رخ می‌دهند و ممکن است از نوع التهابی، میلین‌زدا، یا اضمحلالی (دژنراتیو) باشند. اختلالات عصبی شناختی ناشی از HIV (HAND) برای توصیف طیفی از اختلالات، از موارد اختلال عصبی - شناختی بدون علامت (ANI) تا اختلال اندک عصبی - شناختی خفیف (MND) و موارد بالینی شدید دمانس به کار می‌رود. شدیدترین شکل این بیماری دمانس (زوال عقل) ناشی از HIV (HAD) می‌باشد که گاهی به نام‌های مجموعه‌ی دمانس AIDS^۱ یا انسفالوپاتی HIV خوانده شده، و به عنوان یک بیماری تعریف‌کننده‌ی ایدز شناخته می‌شود. اکثر مبتلایان به عفونت HIV در طول سیر بیماری خود به مشکلات نورولوژیک متعددی دچار هستند. حتی

در حضور درمان سرکوبگر cART، در حدود ۵۰٪ از افراد مبتلا به HIV، اختلال عصبی شناختی خفیف تا متوسط را می‌توان با کمک سنجش حساس عصبی - روانپزشکی مشخص ساخت. همان طور که در مبحث بیماری‌زایی اشاره شد، آسیب CNS ممکن است نتیجه مستقیم عفونت ویروسی در سلول‌های گلیال یا ماکروفاژهای CNS باشد یا اینکه ثانوی به رهاسازی نوروتوکسین‌ها و سیتوکین‌های بالقوه سمی نظیر IL-1 β ، TNF- α ، IL-6 و TGF- β باشد. گزارش شده است که افراد آلوده به HIV و دارای آلل E4 برای آپولیپوپروتئین E (آپو E) با خطر بیشتری برای ابتلا به انسفالوپاتی AIDS و نوروپاتی محیطی مواجه‌اند. تمام بیماران مبتلا به عفونت HIV عملاً تا حدودی به درگیری دستگاه عصبی به وسیله این ویروس دچار هستند. شاهد این مدعا آنکه یافته‌های CSF تقریباً در ۹۰٪ بیماران غیرطبیعی هستند و این حتی در مرحله بدون علامت عفونت HIV نیز صدق می‌کند. ناهنجاری‌های CSF عبارت‌اند از پلئوسیتوز (۶۵-۵۰٪ از بیماران)، شناسایی RNA ویروسی (تقریباً ۷۵٪)، افزایش پروتئین CSF (۳۵٪) و شواهدی از ساخت آنتی‌بادی‌های ضد HIV در داخل تکا^۲ (۹۰٪). ذکر این نکته مهم است که وجود شواهد عفونت CNS به وسیله HIV نشان‌دهنده اختلال عملکرد شناختی بیمار نیست. عملکرد نورولوژیک افراد آلوده به HIV را باید طبیعی تلقی کرد، مگر اینکه علائم و نشانه‌های بالینی غیر از آن را نشان دهند.

مننژیت آسپتیک ممکن است در هر زمانی از سیر عفونت HIV دیده شود؛ اگرچه به دنبال توسعه AIDS نادر است. این مسأله پیشنهاد می‌دهد که مننژیت آسپتیک بالینی در زمینه عفونت HIV یک بیماری وابسته به ایمنی است. در جریان عفونت اولیه حاد، ممکن است بیماران به یک سندرم متشکل از سردرد، فتوفوبی، و مننژیسموس دچار شوند. به ندرت یک انسفالوپاتی حاد ناشی از انسفالیت ممکن است رخ دهد. اعصاب جمجمه‌ای ممکن است درگیر شوند که عمدتاً شامل عصب جمجمه‌ای هفتم است ولی گاه اعصاب پنجم و / یا هشتم نیز گرفتار می‌شوند. یافته‌های CSF عبارت‌اند از یک پلئوسیتوز لنفوسیتی، افزایش سطح پروتئین، و طبیعی بودن سطح گلوکز. این سندرم را نمی‌توان از لحاظ بالینی از سایر مننژیت‌های ویروسی افتراق داد (فصل ۱۳۴) و معمولاً ظرف ۳-۲ هفته

1- Maedi-Visna

2- the AIDS dementia complex

3- intrathecal

جدول ۱۵-۲۰۲، مرحله بندی بالینی HAND براساس معیارهای فراسکاتی

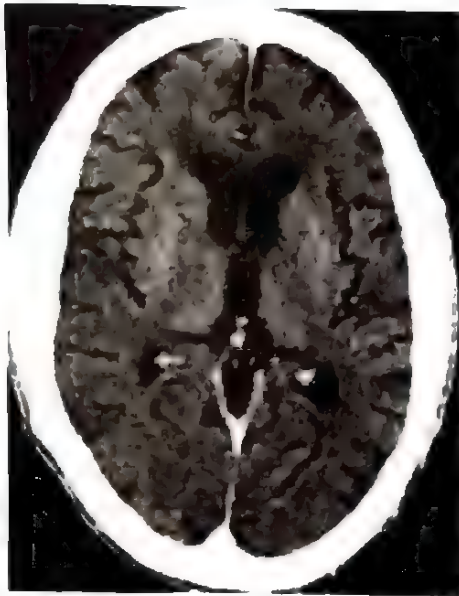
مرحله	وضعیت عصبی - شناختی ^a	وضعیت عملکردی ^b
بدون علامت	یک SD پایین تر از میانگین در دو حیطه شناختی	فاقد اختلال در فعالیت های زندگی روزمره
اختلال عصبی - شناختی خفیف	یک SD پایین تر از میانگین در دو حیطه شناختی	دارای اختلال در فعالیت های زندگی روزمره
دمانس ناشی از HIV	دو SD پایین تر از میانگین در دو حیطه شناختی	دارای اختلال های قابل توجه در فعالیت های زندگی روزمره

ا. بررسی عصبی - شناختی باید حداقل شامل ۵ حیطه باشد، شامل پردازش توجه نسبت به اطلاعات، زبان، انتزاعی - اجرایی، مجموعه ی مهارت های حرکتی ادراکی، حافظه (شامل یادگیری و به یاد آوردن)، مهارت های حرکتی ساده، یا مهارت های ادراکی حسی. باید مقیاس های مناسبی برای تعیین تعداد حیطه هایی که عملکردشان زیر SD1 است، موجود باشند. b. معمولاً وضعیت عملکردی براساس گزارش خود فرد تعیین می شود، اما می توان با استفاده از منابع دیگر نیز آن را اثبات کرد. هیچ روش تأیید شده ای برای تعیین معیارهای اختلال عصبی - شناختی ناشی از HIV وجود ندارد. در نظر داشته باشید که برای تشخیص اختلال عصبی - شناختی ناشی از HIV، سایر علل ایجاد دمانس باید رد شوند، و اثرات همراه کننده ی احتمالی ناشی از استفاده از مواد یا بیماری روانپزشکی نیز باید در نظر گرفته شوند.

است به صورت مخزنی برای عفونت پنهان کریپتوکوکی عمل کند. تشخیص مننژیت کریپتوکوکی با شناسایی ارگانیسم ها در مایع نخاعی از طریق مطالعه با جوهر هندی^۱ یا با ردیابی آنتی ژن کریپتوکوکی مسجل می شود. کشت خون از نظر قارچ اغلب مثبت می باشد. برای تشخیص کریپتوکوکوم CNS و افتراق عفونت که درمان ناکافی دریافت کرد، از سندرم بازسازی ایمنی ممکن است بیوفسی لازم شود. درمان اولیه عبارت است از تجویز وریدی آمفوتریسین B به مقدار ۰/۷mg/kg در روز، یا آمفوتریسین لیپوزومال ۴-۶mg/kg روزانه، با فلوستوزین، ۲۵mg/kg چهار بار در روز به مدت حداقل ۲ هفته در صورت امکان. کاهش عملکرد کلیوی ناشی از آمفوتریسین می تواند منجر به افزایش سطوح فلوستوزین و به دنبال آن، سرکوب مغز استخوان شود. درمان با آمفوتریسین به تنهایی تا زمانی که کشت CSF منفی شود ادامه می یابد و به دنبال آن فلوکونازول، ۴۰۰mg در روز خوراکی به مدت ۸ هفته، و سپس فلوکونازول، ۲۰۰mg در روز، تا زمانی که تعداد سلول های CD4+ T در پاسخ به درمان ART به مدت ۶ ماه به بیش از ۲۰۰/μL افزایش پیدا کند. ممکن است برای کنترل افزایش فشار داخل جمجمه ای، یونکسیون کمری مکرر نیاز باشد. با شروع درمان ART ممکن است علائم عود کنند که این یک سندرم ناشی از بازسازی ایمنی

خودبخود برطرف می شود؛ با این حال در برخی از بیماران ممکن است علائم و نشانه های آن مزمن شوند.

مننژیت قارچی عامل عفونی اصلی مننژیت در بیماران مبتلا به ایدز است (فصل ۲۱۰). در این میان بیشترین نقش را C. توفورمانس دارد؛ تا ۱۲ درصد این موارد ممکن است ناشی از C. گاتی باشد. مننژیت کریپتوکوکی اولین بیماری تعریف کننده AIDS در قریب به ۲٪ از بیماران است و عموماً در بیمارانی رخ می دهد که تعداد سلول های CD4+ T آنها کمتر از ۱۰۰/μL است. مننژیت کریپتوکوکی مخصوصاً در بیماران مبتلا به AIDS درمان نشده در آفریقا شایع است و تقریباً در ۵٪ این بیماران رخ می دهد. اکثر این بیماران با نمایی از مننگوآنسفالیت تحت حاد تظاهر می کنند که شامل تب، تهوع، استفراغ، تغییر وضعیت ذهنی، سردرد و نشانه های مننژی است. میزان بروز تشنج و نقایص نورولوژیک کانونی پایین است. یافته های CSF ممکن است طبیعی باشند یا فقط افزایش خفیفی در WBC یا سطح پروتئین و کاهش گلوکز آن رخ دهد. فشار باز شدن CSF معمولاً بالاست. علاوه بر مننژیت، بیماران ممکن است به کریپتوکوکوما و درگیری اعصاب کرانیال دچار شوند. تقریباً یک سوم بیماران، به بیماری ریوی نیز دچار هستند. تظاهرات غیرشایع عفونت کریپتوکوکی عبارت اند از ضایعات پوستی مشابه مولوسکوم کستانژوزوم، لنفادنوپاتی، زخم های کام و زبان، آرتریت، گاستروانتریت، میوکاردیت و پروستاتیت. غده پروستات ممکن



شکل ۴۰-۲۰۲ کمپلکس دمانس AIDS. CT اسکن پس از تجویز ماده حاجب از میان بطن‌های طرفی یک مرد ۴۷ ساله مبتلا به AIDS، تغییر وضعیت ذهنی، و دمانس. بطن‌های طرفی و سوم و شیارهای مغزی به طرز غیرطبیعی باز هستند. کاهش خفیف دانسیته ماده سفید نیز در مجاورت شاخ‌های فرونتال بطن‌های طرفی دیده می‌شود.

در ۲۵٪ از بیماران درمان‌نشده‌ی مبتلا به ایدز بروز می‌کند. هرچه عملکرد ایمنی کاهش بیشتری پیدا می‌کند، خطر و شدت دمانس مرتبط با HIV افزایش می‌یابد. مطالعات اتوپسی نشان می‌دهند که در ۹۰-۸۰٪ از بیماران مبتلا به عفونت HIV شواهد بافت‌شناسی درگیری CNS وجود دارد. چندین طرح طبقه‌بندی برای تعیین درجه انسفالوپاتی HIV ارائه شده‌اند؛ یک سیستم مرحله‌بندی بالینی پر کاربرد در جدول ۱۵-۲۰۲ آمده است.

علت دقیق دمانس ناشی از HIV هنوز معلوم نشده است، گرچه تصور می‌شود که این اختلال نتیجه ترکیب اثرات مستقیم HIV بر CNS و فعالسازی ایمنی مرتبط است. به وسیله روش‌های سادرن بلات^۲، هیبریداسیون درجا، PCR، و میکروسکوپ الکترونی، ویروس HIV در مغز بیماران مبتلا به انسفالوپاتی HIV یافت شده است. به نظر می‌رسد که سلول‌های غول‌آسای (ژانت) چندهسته‌ای، ماکروفاژها، و سلول‌های میکروگلیال، انواع اصلی سلول‌های حامل ویروس در CNS

است (که قبلاً شرح داده شد). قارچ‌های دیگری که ممکن است در بیماران مبتلا به عفونت HIV مننژیت ایجاد کنند عبارت‌اند از کک، ایسمیتیس و ه. کپسولاتوم. مننژوآنسفالیت ناشی از آکانتامویا یا ننگلریا نیز گزارش شده است.

دمانس ناشی از HIV شامل مجموعه‌ای از علائم و نشانه‌های بیماری CNS است. این بیماری عموماً یکی از عوارض دیررس عفونت HIV است و به تدریج طی چند ماه پیشرفت می‌کند، ولی ممکن است در بیمارانی دیده شود که تعداد سلول‌های TCD4+ آنها بیشتر از ۳۵۰/μL است. یکی از ویژگی‌های اصلی این حالت، بروز دمانس است که به صورت کاهش توانایی شناختی نسبت به قبل تعریف می‌شود. تظاهر آن ممکن است به صورت اختلال توانایی تمرکز، افزایش فراموشکاری، دشواری در خواندن، یا افزایش دشواری انجام کارهای پیچیده باشد. این علائم در ابتدا ممکن است از یافته‌های مربوط به خستگی یا افسردگی وضعیتی قابل افتراق نباشند. برخلاف دمانس «قشری» یا «کورتیکال» (نظیر بیماری آلزایمر)، در این اختلال آفازی، آپراکسی، و آگنوزی شایع نیستند و لذا برخی از محققین، انسفالوپاتی HIV را تحت عنوان «دمانس تحت قشری» طبقه‌بندی می‌کنند که با نقایص حافظه کوتاه مدت و عملکرد اجرایی^۱ مشخص می‌شود (به ادامه مطلب توجه کنید). علاوه بر دمانس، بیماران مبتلا به انسفالوپاتی HIV ممکن است به ناهنجاری‌های حرکتی و رفتاری نیز دچار شوند. برخی از مشکلات حرکتی عبارت‌اند از بی‌ثباتی در راه رفتن، ضعف تعادل، ترمور، و دشواری در حرکات متناوب سریع. افزایش تون و رفلکس‌های تاندونی عمقی ممکن است در بیمارانی که درگیری طناب نخاعی دارند مشاهده شود. در مراحل انتهایی ممکن است بی‌اختیاری مدفوع و / یا ادرار رخ دهد. مشکلات رفتاری شامل آپاتی، تحریک‌پذیری و فقدان ابتکار عمل هستند، که در برخی موارد به سمت یک حالت نباتی پیشرفت می‌کنند. بعضی از بیماران یک حالت تهیج^۲ یا مانیای خفیف پیدا می‌کنند. این تغییرات معمولاً بدون تغییر قابل ملاحظه در سطح هوشیاری رخ می‌دهند. این برخلاف حالت خواب‌آلودگی در بیماران مبتلا به دمانس ناشی از انسفالوپاتی‌های توکسیک / متابولیک است.

دمانس مرتبط با HIV در قریب به ۳٪ از مبتلایان به عفونت HIV اولین بیماری تعریف‌کننده AIDS است و لذا فقط در موارد نادری قبل از بروز شواهد بالینی نقص ایمنی رخ می‌دهد. انسفالوپاتی قابل ملاحظه از نظر بالینی در نهایت تقریباً

1- executive function

2- agitation

3- southern blot

جدول ۱۶-۲۰۲. علل تشنج در بیماران مبتلا به عفونت HIV

بیماری	سهم کلی در اولین تشنج، %	درصد بیمارانی که تشنج داشته‌اند، %
آنسفالوپاتی HIV	۲۴-۴۷	۷-۵۰
توکسوپلاسموز مغزی	۲۸	۱۵-۴۰
منتزیت کریپتوکوکی	۱۳	۸
لنفوم اولیه دستگاه اعصاب مرکزی	۴	۱۵-۳۰
لکوانسفالوپاتی پیشرونده چندکانونی	۱	۲۰

بیماری ناشی از ویروس نقص ایمنی...

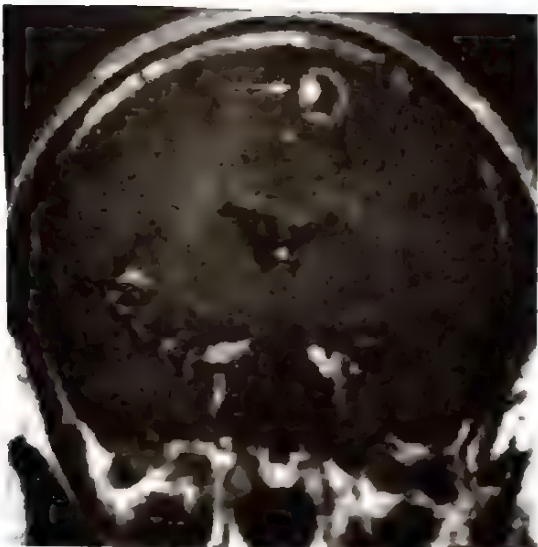
که بین وجود HIV در CSF و وجود آنسفالوپاتی HIV هیچ ارتباط و همبستگی وجود ندارد. افزایش سطوح پروتئین جذب‌کننده‌ی شیمیایی ماکروفاژ (MCP-1)، β_2 میکروگلوبولین، نوپترین، و کینولینیک اسید (یکی از متابولیت‌های تربیتوفان که گزارش شده است سبب آسیب CNS می‌شود) در CSF بیماران مبتلا به آنسفالوپاتی HIV مشاهده شده است. این یافته‌ها نشان می‌دهند که عوامل مذکور و همچنین سیتوکین‌های التهابی ممکن است در روند بیماری‌زایی این سندرم نقش داشته باشند. درمان ترکیبی ضد رتروویروسی در بیماران مبتلا به دمانس ناشی از HIV سودمند است. بهبود نمرات آزمون عصبی - روانپزشکی در بیماران بزرگسال و کودک درمان شده با داروهای ضد رتروویروسی مشاهده شده است. بهبود سریعی که در عملکرد شناختی پس از شروع درمان ضد رتروویروسی رخ می‌دهد دال بر آن است که لااقل برخی از مؤلفه‌های این مشکل به سرعت قابل برگشت هستند و باز تأیید می‌کند که واسطه‌های محلول لااقل به طور نسبی در روند بیماری‌زایی این اختلال نقش دارند. همچنین باید توجه کرد که این بیماران حساسیت بیشتری به عوارض جانبی داروهای نورولپتیک دارند. استفاده از این داروها برای درمان علامتی سبب افزایش خطر بروز عوارض جانبی خارج هرمی می‌شود؛ بنابراین بیماران مبتلا به آنسفالوپاتی HIV که از این داروها استفاده می‌کنند باید به دقت تحت نظر باشند. خیلی از پزشکان اعتقاد دارند که کاهش شیوع موارد شدید HAND به کمک درمان ART سبب افزایش شیوع انواع خفیف‌تر این اختلال شده است.

تشنج ممکن است در نتیجه عفونت‌های فرصت‌طلب، بدخیمی‌ها، یا آنسفالوپاتی HIV رخ دهد (جدول ۱۶-۲۰۲). به دلیل بروز مکرر اختلالات الکترولیتی، آستانه تشنج در بیماران با

هستند. از نظر بافت‌شناسی، تغییرات اصلی در نواحی تحت قشری مغز مشاهده می‌شوند و عبارت‌اند از رنگ‌پریدگی و گلیوز، آنسفالیت سلول غول‌آسای چندهسته‌ای، و میلوپاتی واکوئلی. با شیوع کمتر، تغییرات اسفنجی شکل منتشر یا کانونی در ماده سفید رخ می‌دهند. مناطقی از مغز که در فعالیت‌های حرکتی، زبان و قضاوت نقش دارند، بیشترین آسیب را می‌بینند.

برای تشخیص دمانس ناشی از HIV هیچ معیار اختصاصی وجود ندارد و این سندرم می‌بایست از تعدادی دیگر از بیماری‌هایی که CNS افراد آلوده به HIV را درگیر می‌کنند افتراق داده شود (جدول ۱۴-۲۰۲). تشخیص دمانس مستلزم نشان دادن کاهش عملکرد شناختی است. به منظور تشخیص عینی این کاهش، می‌توان از معاینه مختصر شده وضعیت روانی (MMSE)^۱ برای بیمارانی که نمرات قبلی این معاینه آنها در دسترس است استفاده کرد. به همین دلیل انجام معاینه پایه MMSE برای تمام بیمارانی که عفونت HIV در آنها تشخیص داده می‌شود معقول است. با این حال در بیماران مبتلا به آنسفالوپاتی خفیف HIV ممکن است نمرات MMSE تغییر نکنند. مطالعات تصویربرداری از CNS به وسیله MRI یا CT غالباً شواهد آتروفی مغزی را نشان می‌دهند (شکل ۴۰-۲۰۲). MRI در تصاویر بر پایه T2 ممکن است نواحی کوچکی از افزایش دانسیته را نیز نشان دهد. پونکسیون کم‌ری یکی از اجزای مهم ارزیابی بیماران مبتلا به عفونت HIV و ناهنجاری‌های نورولوژیک است. به طور کلی بیشترین فایده این روش کمک به رد کردن یا تشخیص عفونت‌های فرصت‌طلب است. در آنسفالوپاتی HIV ممکن است یافته‌های غیراختصاصی به صورت افزایش سطح پروتئین و سلول‌های مایع CSF وجود داشته باشند. با اینکه غالباً می‌توان HIV-RNA را در مایع نخاعی شناسایی کرد و HIV را از مایع CSF کشت داد، ولی این یافته برای آنسفالوپاتی HIV اختصاصی نیست. به نظر می‌رسد

1- Mini-Mental Status Examination



شکل ۴۱-۲۰۲ توکسوپلاسموز دستگاه اعصاب مرکزی. اسکن MRI برپایه T1 پس از تزریق ماده حاجب از مقطع کروئال که ضایعه تقویت شده محیطی را در لوب پیشانی چپ نشان می‌دهد که با یک ناحیه ندولی خارج از مرکز تقویت شده همراه است (پیکان). این علامت موسوم به «علامت هدف خارج از مرکز» نشانه تیپیک توکسوپلاسموز است.

شیوع آن در بیماران دارای آنتی‌بادی ضد این ارگانیسم ۱۰ بار بیشتر از بیماران سرم منفی است. بیمارانی که تشخیص عفونت HIV برای آنها مطرح می‌شود باید در حین بررسی تشخیصی ابتدایی از نظر آنتی‌بادی‌های IgG ضد T. گوندی غربالگری شوند. با آنهایی که سرم منفی هستند باید مشاوره کرد و راههایی را به آنها نشان داد تا خطر عفونت اولیه به حداقل برسد، نظیر اجتناب از مصرف گوشت‌هایی که خوب پخته نشده‌اند و شستن دقیق دستها پس از تماس با خاک یا تعویض ظرف مدفوع گربه. شایع‌ترین تظاهر بالینی توکسوپلاسموز مغزی در بیماران مبتلا به عفونت HIV به صورت تب، سردرد، و نقایص نورولوژیک کانونی است. بیماران ممکن است به تشنج، همی‌پارزی، یا آفازی دچار شوند که تظاهر این نقایص کانونی است، یا با نمایی تظاهر کنند که بیشتر تحت تأثیر ادم مغزی همراه این اختلال است و با کنفوزیون، دمانس، و لتارژی مشخص می‌شود و می‌تواند تا حالت اغما پیشرفت کند. شک به این تشخیص معمولاً با مشاهده یافته‌های MRI به صورت ضایعات متعدد در نواحی متعدد مطرح می‌شود، گرچه در بعضی موارد فقط یک ضایعه منفرد دیده می‌شود. از لحاظ آسیب شناختی، در این ضایعات عموماً التهاب و نکروز مرکزی دیده می‌شود و به همین دلیل در

عفونت HIV پیشرفته غالباً پایین‌تر از حد طبیعی است. تشنج در ۴۰-۱۵٪ از بیماران مبتلا به توکسوپلاسموز مغزی، ۳۵-۱۵٪ از مبتلایان به لنفوم اولیه CNS، ۸٪ از بیماران مبتلا به مننژیت کریپتوکوکی، و ۵۰-۷٪ از بیماران مبتلا به آنسفالوپاتی HIV رخ می‌دهد. تشنج همچنین ممکن است در بیماران مبتلا به سل CNS، مننژیت آسپتیک، و لکوآنسفالوپاتی چندکانونی پیشرونده مشاهده شود. تشنج می‌تواند اولین علامت بالینی تظاهر بیماری HIV باشد. در یک مطالعه بر روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به عفونت HIV که با تشنج (برای اولین بار) تظاهر کرده بودند، ضایعات توده‌ای مغز شایع‌ترین علت بودند و علت ۳۲ مورد از ۱۰۰ تشنج تازه شروع شده را تشکیل می‌دادند. از این ۳۲ مورد، ۲۸ مورد ناشی از توکسوپلاسموز و ۴ مورد ناشی از لنفوم بودند. آنسفالوپاتی HIV دلیل ۲۴ مورد دیگر از تشنجهای تازه شروع شده بود. مننژیت کریپتوکوکی سومین تشخیص شایع بود و علت ۱۳ مورد از ۱۰۰ مورد تشنج را شامل می‌شد. در ۲۳ مورد هیچ علتی یافت نشد و احتمال دارد که این موارد نمایانگر زیرگروه مجزایی از آنسفالوپاتی HIV باشند. از این ۲۳ مورد، ۱۶ مورد (۷۰٪) دو یا چند بار به تشنج دچار شدند و این نشان می‌دهد که درمان ضد تشنج برای تمام بیماران مبتلا به عفونت HIV و تشنج لازم است، مگر اینکه یک علت سریعاً قابل اصلاح وجود داشته باشد. از آنجایی که تداخلات دارویی مختلفی بین داروهای ضد تشنج و ضد ویروسی وجود دارد، سطوح دارویی باید به دقت مانیتور شود.

بیماران مبتلا به عفونت HIV ممکن است به دلایل مختلف به نقایص نورولوژیک کانونی دچار شوند. شایع‌ترین این علل عبارت‌اند از: توکسوپلاسموز، لکوآنسفالوپاتی پیشرونده چندکانونی، و لنفوم CNS. علل دیگر مشتمل‌اند بر عفونت‌های کریپتوکوکی (که قبلاً شرح داده شد؛ همچنین رجوع کنید به فصل ۲۱۰)، سکته مغزی، و فعالیت مجدد بیماری شاگاس. توکسوپلاسموز یکی از شایع‌ترین علل عفونت‌های ثانویه CNS در بیماران مبتلا به AIDS بوده است، ولی با پیدایش درمان ART میزان بروز آن رو به کاهش است. شایع‌ترین افرادی که به آن مبتلا می‌شوند بیماران حوزه کارائیب و فرانسه هستند که شیوع سرمی T. گوندی در آن‌ها حدود ۵۰٪ است. این میزان در ایالات متحده نزدیک ۱۵٪ است. توکسوپلاسموز عموماً یکی از عوارض دیررس عفونت HIV است و عموماً در بیمارانی رخ می‌دهد که تعداد سلول‌های CD4+ T آنها کمتر از ۲۰۰/μL است. تصور می‌شود که توکسوپلاسموز مغزی در واقع نشانه‌ای از فعال شدن مجدد کیست‌های بافتی نهفته می‌باشد.



قبلی است، ولی شواهد همانندسازی مداوم ویروس در کمتر از ۱۰٪ از افراد بالغ سالم مشاهده می‌شود. PML تنها تظاهر بالینی شناخته شده عفونت ویروس JC است؛ یکی از تظاهرات دیررس AIDS است و تقریباً در ۱-۴٪ از مبتلایان به AIDS مشاهده می‌شود. ضایعات PML به صورت کانون‌های کوچک میلین‌زدایی در ماده سفید تحت قشری شروع می‌شوند و در نهایت به هم می‌پیوندند. نیمکره‌های مغزی، مخچه، و ساقه مغز ممکن است همگی درگیر شوند. بیماران نوعاً سیر مقاوم با نقایص نورولوژیک چندکانونی دارند که ممکن است با تغییرات وضعیت ذهنی و روانی همراه باشد یا نباشد. تقریباً ۲۰٪ از بیماران، تشنج را تجربه می‌کنند. آتاکسی، همی‌پارزی، نقایص میدان بینایی، آفازی، و نقایص حسی ممکن است رخ دهند. سردرد، تب، تهوع و استفراغ به ندرت دیده می‌شوند. مشاهده‌ی این علائم تشخیص‌های دیگری را مطرح می‌کند. در تصاویر MRI نوعاً ضایعات متعدد و بدون تشدید در ماده سفید دیده می‌شود که ممکن است به هم پیوندند و تمایل به درگیری لوبهای پس‌سری و آهیانه دارند. این ضایعات در تصاویر برپایه T2 افزایش شدت سیگنال و در تصاویر برپایه T1 کاهش سیگنال را نشان می‌دهند. سنجش میزان DNA ویروس JC در CSF، حساسیتی معادل ۷۶٪ و ویژگی نزدیک به ۱۰۰٪ در تشخیص دارد. قبل از دسترسی به ART، بیشتر بیماران مبتلا به PML ظرف ۳-۶ ماه از شروع علائم می‌مردند. وخامت متناقض PML پس از شروع درمان ART مشاهده شده است که در واقع یک سندرم بازسازی ایمنی است. هیچ درمان خاصی برای PML وجود ندارد؛ با این حال، برای بیماران مبتلا به PML که برای درمان ایدزشان با ART درمان شده‌اند، حداقل میزان بقای میانه ۲ سال و بقای بیشتر از ۱۵ سال گزارش شده است. متأسفانه علی‌رغم تأثیر چشمگیر بر روی میزان بقا، تنها ۵۰٪ از بیمارانی که مبتلا به HIV و PML بودند و با ART درمان شدند، بهبود علایم عصبی را نشان می‌دهند. مطالعات با استفاده از داروهای ضد ویروسی نظیر سیدوفوویر فایده آشکاری را نشان ندادند. عوامل مؤثر بر پیش‌آگهی مطلوب PML در جریان عفونت HIV عبارت‌اند از تعداد پایه سلول‌های CD4+ T بیشتر از ۱۰۰/μL و توانایی حفظ بار ویروسی HIV به میزان کمتر از ۵۰۰ نسخه در هر میلی‌لیتر. بار ویروسی پایه HIV-1، ارزش مستقلی در پیش‌بینی میزان بقا ندارد. PML یکی از معدود عفونت‌های

تصاویر MRI با ماده حاجب، تشدید حلقوی در آنها دیده می‌شود (شکل ۴۱-۲۰) یا اگر MRI در دسترس نباشد یا انجام آن ممنوع باشد، تصاویر CT با ماده حاجب دو برابر نیز همین تشدید حلقوی را نشان می‌دهند. معمولاً شواهد ادم پیرامونی نیز مشاهده می‌شود. علاوه بر توکسوپلاسموز، تشخیص‌های افتراقی ضایعات توده‌ای تقویت شده منفرد یا متعدد در بیماران آلوده به HIV عبارت‌اند از لنفوم اولیه CNS و با شیوع کمتر، آبسه‌های باکتریایی یا قارچی یا سلی. روش قطعی برای تشخیص، بیوپسی مغز است. با این حال با توجه به عوارضی که بیوپسی مغز ممکن است به همراه داشته باشد، معمولاً برای بیمارانی انجام می‌شود که به ۲-۴ هفته درمان تجربی برای توکسوپلاسموز پاسخ نداده باشند. اگر بیمار از نظر ت. گوندی سرم منفی باشد، احتمال اینکه ضایعه توده‌ای ناشی از توکسوپلاسموز باشد کمتر از ۱۰٪ است. در چنین شرایطی می‌توان روش تهاجمی‌تری را انتخاب کرد و بیوپسی مغز را زودتر انجام داد. درمان استاندارد عبارت است از سولفادیازین و پیریمتامین همراه با لکوورین در صورت نیاز، حداقل به مدت ۴-۶ هفته. رژیم‌های درمانی جایگزین عبارت‌اند از کلیندامایسین به همراه پیریمتامین؛ آتواکون^۱ به اضافه پیریمتامین؛ و آزیترومایسین به اضافه پیریمتامین به اضافه ریفاپوتین. عود شایع است، و توصیه می‌شود بیمارانی که سابقه قبلی آنسفالیت توکسوپلاسمایی دارند درمان نگهدارنده شامل سولفادیازین، پیریمتامین، و لکوورین را تا وقتی که $CD4+ T < 200/\mu L$ باشد، دریافت کنند. بیماران با تعداد سلول‌های CD4+ T کمتر از ۱۰۰/μL و دارای آنتی‌بادی IgG ضد توکسوپلاسمای بایست درمان پیشگیرانه اولیه برای توکسوپلاسموز دریافت کنند. خوشبختانه رژیم روزانه یک قرص با قدرت دو برابر از TMP/SMX که برای پیشگیری از پ. جیرووسی مصرف می‌شود، بر ضد توکسوپلاسموز نیز پیشگیری اولیه کافی ایجاد می‌کند. در صورتی که درمان ART مؤثر باشد و تعداد سلول‌های CD4+ T به مدت ۶ ماه به بیش از ۲۰۰/μL برسد می‌توان پیشگیری ثانویه / درمان نگهدارنده برای توکسوپلاسموز را قطع کرد.

ویروس JC یک ویروس پولیومای انسانی و عامل مسبب لکوانسفالوپاتی چندکانونی پیشرونده (PML) است و یک پاتوژن فرصت‌طلب مهم در بیماران مبتلا به AIDS محسوب می‌شود (فصل ۱۳۳). تقریباً ۸۰٪ از جمعیت عمومی بزرگسالان دارای آنتی‌بادی‌های ضد ویروس JC هستند که حاکی از عفونت

1- atovaquone

فرصت‌طلبی است که علی‌رغم کاربرد گسترده درمان ART، همچنان با شیوع اندکی مشاهده می‌شود.

فعالیت مجدد تریانوزوم‌ها یا آماریکایی ممکن است به صورت منگوانسفالیت حاد همراه با نشانه‌های نورولوژیک کانونی، تب، سردرد، استفراغ و تشنج ظاهر کند. همراهی بیماری قلبی به شکل آریتمی یا نارسایی قلبی باید شک به این بیماری را افزایش دهد. حضور آنتی‌بادی علیه T. کروز از این تشخیص حمایت می‌کند. در آمریکای جنوبی، فعالیت مجدد بیماری شاگاس را یک وضعیت تعریف‌کننده AIDS می‌دانند و ممکن است اولین وضعیت تعریف‌کننده AIDS باشد. اغلب این موارد در بیمارانی که تعداد سلول‌های CD4+ T آنها کمتر از ۲۰۰ سلول در میکرولیتر سرم است، اتفاق می‌افتد. ضایعات در تصاویر رادیوگرافی به صورت نواحی منفرد یا متعدد کاهش دانسیته دیده می‌شوند و نوعاً با تشدید حلقه‌ای و ادم همراه‌اند. این ضایعات عمدتاً در نواحی تحت قشری یافت می‌شوند و این ویژگی آنها را از ضایعات عمقی تر توکسوپلاسموز متمایز می‌کند. تریانوزوم‌ها یا آماسیگوت‌های تریانوزوم کروز را می‌توان در نمونه‌های بیوپسی یا مایع CSF شناسایی کرد. سایر یافته‌های CSF عبارت‌اند از افزایش پروتئین و پلئوسیتوز لنفوسیتی خفیف (کمتر از ۱۰۰/μL). با مطالعه مستقیم خون نیز می‌توان ارگانیسم‌ها را شناسایی کرد. درمان عبارت است از بنزیمیدازول (۲/۵mg/kg دوبار در روز) یا نیفور تیموکس (۲mg/kg چهار بار در روز) حداقل به مدت ۶۰ روز، و سپس درمان نگهدارنده در مدت نقص ایمنی با هر یک از این داروها به مقدار ۵mg/kg سه بار در هفته. همان‌طور که در مورد توکسوپلاسموز مغزی گفته شد، در صورت درمان موفقیت‌آمیز با داروهای ضد رتروویروسی می‌توان درمان بیماری شاگاس را قطع کرد.

سکته مغزی^۱ ممکن است در بیماران مبتلا به عفونت HIV رخ دهد. برخلاف سایر علل نقایص نورولوژیک کانونی در بیماران مبتلا به عفونت HIV، علایم سکته مغزی به صورت ناگهانی شروع می‌شوند. در بیماران مبتلا به HIV شیوع بسیاری از عوامل خطر مربوط به سکته مغزی از قبیل سیگار و دیابت افزایش یافته است. طبق گزارش‌ها عفونت HIV به تنهایی می‌تواند موجب افزایش سختی عروق کاروتید شود. افزایش نسبی خطر بروز سکته‌ی مغزی به دنبال عفونت HIV در میان زنان و افراد بین ۱۸ تا ۲۹ سال، بارزتر است. برخی از بیماری‌های عفونی ثانویه در مبتلایان به عفونت HIV که می‌توانند سکته مغزی ایجاد کنند عبارت‌اند از واسکولیت ناشی از

واریسلا - زوستر مغزی یا نوروسیفیلیس و آمبولی سپتیک مرتبط با عفونت‌های قارچی. سایر تشخیص‌های افتراقی سکته مغزی در بیماران مبتلا به عفونت HIV عبارت‌اند از بیماری آترواسکلروتیک عروق مغزی، پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک، و مصرف کوکائین یا آمفتامین.

لنفوم اولیه CNS در ادامه و در بخش بیماری‌های نئوپلاستیک تشریح شده است.

بیماری طناب نخاعی، یا میلوپاتی، در قریب به ۲۰٪ از بیماران مبتلا به AIDS وجود دارد و اغلب بخشی از اختلال عصبی - شناختی مربوط به HIV است. در واقع ۹۰٪ از بیماران مبتلا به میلوپاتی مرتبط با HIV شواهدی از دمانس را نشان می‌دهند و این دلیلی است بر وجود فرآیندهای آسیب‌زایی مشابهی که احتمالاً مسئول هر دوی این اختلالات است. سه نوع اصلی از بیماری‌های طناب نخاعی در بیماران مبتلا به AIDS مشاهده می‌شوند. نوع اول یک میلوپاتی واکوئلی است که قبلاً شرح داده شد. این اختلال از لحاظ آسیب‌شناسی مشابه دژنراسانس مرکب و تحت حاد طناب نخاعی است، نظیر آنچه که در آنمی وخیم رخ می‌دهد. با اینکه کمبود ویتامین B12 را می‌توان در بیماران مبتلا به AIDS به عنوان عارضه اولیه‌ی عفونت HIV دید، ولی به نظر نمی‌رسد که مسئول اکثر موارد میلوپاتی مشاهده شده در بیماران مبتلا به عفونت HIV باشد. این حال، باید در تشخیص افتراقی قرار گیرد. میلوپاتی واکوئلی با شروع تحت حاد آن مشخص می‌شود و اغلب با اختلالات راه رفتن تظاهر می‌کند که اغلب به صورت آتاکسی و اسپاستیسیته است؛ این حالت ممکن است پیشرفت کند و سبب اختلال عملکرد مثانه و روده شود. یافته‌های فیزیکی عبارت‌اند از شواهد افزایش رفلکس‌های تاندونی عمقی و پاسخ‌های اکستانسور کف پا. دومین شکل بیماری طناب نخاعی، ستون‌های پشتی را درگیر می‌کند و به صورت یک آتاکسی حسی خالص تظاهر می‌نماید. شکل سوم نیز ماهیت حسی دارد و با پارستزی و دیس‌استزی اندام‌های تحتانی تظاهر می‌کند. برخلاف مشکلات شناختی که در بیماران مبتلا به انسفالوپاتی HIV دیده می‌شود، این سندرم‌های طناب نخاعی به خوبی به داروهای ضد رتروویروسی پاسخ نمی‌دهند و درمان آنها عمدتاً حمایتی است.

یکی از بیماری‌های مهم طناب نخاعی که اعصاب محیطی را نیز درگیر می‌کند، یک میلوپاتی و پلی‌رادیکولوپاتی است که

نوروپاتی حسی غالب یا نوروپاتی محیطی قرینه دیستال نیز بیان می‌شود و می‌تواند پیامد مستقیم عفونت HIV یا عارضه جانبی درمان ART با دی‌دزوکسی نوکلئوزید باشد. این بیماری در افراد قدبلند، مسن‌تر و آنهایی که تعداد CD4 آنها کمتر است، شایع‌تر می‌باشد. به وسیله مطالعات الکتروفیزیولوژی می‌توان نشان داد که دوسوم بیماران مبتلا به AIDS دارای شواهدی از بیماری اعصاب محیطی هستند. علائم تظاهر این بیماری معمولاً شامل احساس سوزش دردناک در پاها و اندام‌های تحتانی است. یافته‌های معاینه عبارت‌اند از فقدان حس جوراب مانند برخورد سوزن، دما و لمس و فقدان رفلکس‌های میچ پا. تغییرات حرکتی خفیف‌اند و معمولاً محدود به ضعف عضلات داخلی پا هستند. پاسخ این اختلال به داروهای ضد رتروویروسی متغیر است، احتمالاً به این دلیل که داروهای ضد رتروویروسی در برخی از موارد عامل ایجاد این مشکل هستند. اگر علت آن درمان با دی‌دزوکسی نوکلئوزید باشد، بیماران مبتلا به نوروپاتی محیطی اندام تحتانی ممکن است احساسی شبیه راه رفتن روی یخ داشته باشند. سایر عناوین در تشخیص‌های افتراقی نوروپاتی محیطی عبارت‌اند از دیابت شیرین، کمبود ویتامین B12، و عوارض جانبی مترونیدازول یا داپسون. پلی‌نوروپاتی قرینه دیستال که پس از قطع مصرف دی‌دزوکسی نوکلئوزیدها برطرف نمی‌شود را باید به صورت علامتی درمان کرد؛ گاباپنتین، کاربامازپین، سه‌حلقه‌ای‌ها یا داروهای ضد درد ممکن است برای درمان دیس‌استزی‌ها مؤثر باشند. بیماران درمان نشده ممکن است به ART پاسخ دهند.

میوپاتی ممکن است سیر عفونت HIV را پیچیده کند؛ علل آن عبارت‌اند از خود عفونت HIV، مصرف زیروودین، و سندرم تحلیل فراگیر (در ادامه بحث شده است). دامنه شدت میوپاتی مرتبط با HIV از افزایش بدون علامت سطح کراتین‌کیناز تا یک سندرم تحت حاد که با ضعف عضلات پروگزیمال و درد عضلانی مشخص می‌شود متغیر است. افزایش بسیار چشمگیر کراتین‌کیناز ممکن است در بیماران بدون علامت و مخصوصاً پس از ورزش رخ دهد. اهمیت بالینی این افزایش، به عنوان یک یافته آزمایشگاهی مجزا، معلوم نیست. انواع مختلفی از فرآیندهای آسیب‌شناختی التهابی و غیرالتهابی در بیماران مبتلا به میوپاتی شدیدتر مشاهده شده است، از جمله نکروز میوفیبری همراه با سلول‌های التهابی، اجسام میله‌ای نخ مانند^۱، اجسام

در ارتباط با عفونت CMV دیده می‌شود. این بیماری عموماً در مراحل انتهایی سیر عفونت HIV دیده می‌شود و شروع برق‌آسایی دارد و با پارستزی اندام تحتانی و ساکروم، اشکال در راه رفتن، فقدان رفلکس‌ها، از دست رفتن صعودی حس، و احتباس ادرار همراه است. سیر بالینی به سرعت و طی چند هفته پیشرفت می‌کند. بررسی CSF یک پلئوسیتوز عمدتاً نوتروفیلی را نشان می‌دهد، و CMV-DNA را می‌توان با انجام PCR در مایع CSF شناسایی کرد. درمان با گان‌سیکلوویر یا فوسکارنت می‌تواند بهبود سریع ایجاد کند، و شروع سریع و به موقع درمان در به حداقل رساندن میزان آسیب دائمی نورولوژیک اهمیت دارد. درمان ترکیبی با هر دو دارو را باید برای بیمارانی در نظر گرفت که قبلاً برای بیماری CMV تحت درمان قرار گرفته‌اند. بیماری‌های دیگری که طناب نخاعی بیماران مبتلا به عفونت HIV را درگیر می‌کنند عبارت‌اند از میلوپاتی مرتبط با HTLV-1 (HAM) (فصل ۱۹۶)، نوروسیفیلیس (فصل ۱۷۷)، عفونت با هرپس سیمپلکس (فصل ۱۸۷) یا واریسلا - زوستر (فصل ۱۸۸)، سل (فصل ۱۷۳)، و لنفوم (فصل ۱۰۴).

نوروپاتی‌های محیطی در بیماران مبتلا به عفونت HIV شایع‌اند. آنها در تمام مراحل بیماری رخ می‌دهند و شکل‌های مختلفی به خود می‌گیرند. در اوایل سیر عفونت HIV ممکن است یک پلی‌نوروپاتی التهابی حاد و میلین‌زدا شبیه به سندرم گیلن - باره رخ دهد (فصل ۴۳۹). در سایر بیماران یک نوروپاتی التهابی پیشرونده یا دارای عود و فروکش مشاهده شده است که مشابه پلی‌نوروپاتی میلین‌زدای التهابی مزمن (CIDP) است. بیماران معمولاً با ضعف پیشرونده، فقدان رفلکس‌ها، و تغییرات حسی ناچیز تظاهر می‌کنند. بررسی CSF غالباً یک پلئوسیتوز تک‌هسته‌ای را نشان می‌دهد و بیوپسی اعصاب محیطی یک ارتشاح اطراف عروقی را نمایان می‌کند که حاکی از سبب‌شناسی خودایمنی است. تعویض پلاسما یا ایمونوگلوبولین داخل وریدی با موفقیت متغیری به کار رفته‌اند. به دلیل اثرات سرکوب ایمنی گلوکوکورتیکوئیدها، آنها را باید برای موارد شدید CIDP نگه داشت که نسبت به سایر درمانها مقاوم‌اند. یکی دیگر از نوروپاتی‌های محیطی خودایمن که در بیماران مبتلا به AIDS رخ می‌دهد، منونوریت مولتی پلکس (فصل‌های ۴۳۹ و ۳۵۶) است که به دلیل یک آرتریت نکروزدهنده در اعصاب محیطی ایجاد می‌شود. شایع‌ترین نوروپاتی محیطی در بیماران مبتلا به عفونت HIV، یک پلی‌نوروپاتی حسی دیستال (DSPN) است که از آن به عنوان نوروپاتی حسی دردناک (HIV-SN)،

سیتوپلاسمی، و ناهنجاری‌های میتوکندریایی. تحلیل عضلانی شدید که غالباً با درد عضلانی همراه است می‌تواند پس از درمان طولانی با زیدوودین رخ دهد. این عارضه جانبی سمی دارو به مقدار مصرف آن وابسته است و به توانایی آن در مختل کردن عملکرد پلی‌مرازهای میتوکندریایی ارتباط دارد. این عارضه پس از قطع مصرف دارو برگشت‌پذیر است. فیبرهای مضرس قرمز مهم‌ترین نشانه بافت‌شناسی میوپاتی ناشی از زیدوودین است.

بیماری‌های افتالمولوژیک مشکلات چشمی تقریباً در نیمی از بیماران مبتلا به عفونت پیشرفته HIV رخ می‌دهند. شایع‌ترین یافته غیرطبیعی در معاینه فوندوسکوپ، لکه‌های پشم - پنبه‌ای است. اینها لکه‌های سفید و سفتی هستند که در سطح شبکیه ظاهر می‌شوند و اغلب لبه نامنظمی دارند. این لکه‌ها نواحی از ایسکمی شبکیه هستند که ثانویه به بیماری عروق ریز ایجاد شده‌اند. آنها گاهی با نواحی کوچک خونریزی همراهاند و لذا افتراق آنها از رتینیت CMV مشکل است. با این حال برخلاف رتینیت CMV، این ضایعات با کاهش بینایی همراه نیستند و معمولاً با گذشت زمان ثابت می‌مانند یا بهبود پیدا می‌کنند.

یکی از مخرب‌ترین پیامدهای عفونت HIV، رتینیت CMV است. بیمارانی که با خطر بالای رتینیت CMV مواجه‌اند (تعداد سلول‌های $CD4+ T$ کمتر از $100/\mu L$) باید هر ۳-۶ ماه یک بار تحت معاینه افتالمولوژی قرار گیرند. قسمت اعظم موارد رتینیت CMV در بیمارانی رخ می‌دهد که تعداد سلول‌های $CD4+ T$ آنها کمتر از $50/\mu L$ است. قبل از دسترسی به درمان ART، این سندرم فعالیت مجدد CMV در ۳۰-۲۵٪ از بیماران مبتلا به AIDS مشاهده می‌شد. از زمان استفاده از ART، این میزان به ۲٪ کاهش یافته است. رتینیت CMV معمولاً به صورت کاهش بدون درد و پیشرونده بینایی تظاهر می‌کند. بیماران همچنین ممکن است از تاری دید، «فلوتر»، و جرقه‌های نورانی شکایت کنند. بیماری معمولاً دوطرفه است گرچه یک چشم را بیشتر از چشم طرف مقابل درگیر می‌کند. تشخیص براساس زمینه‌های بالینی و به وسیله یک چشم‌پزشک باتجربه مسجل می‌شود. نمای مشخص شبکیه به صورت اگزودا و خونریزی اطراف رگی است. در شرایطی که به دلیل تظاهر غیرمعمول یا فقدان غیرمنتظره پاسخ به درمان نتوان تشخیص را با اطمینان مطرح کرد، نمونه‌گیری از مایع زلالیه یا زجاجیه و استفاده از تکنیک‌های تشخیص مولکولی ممکن است مفید باشد. عفونت

CMV شبکیه سبب ایجاد یک فرآیند التهابی نکروتیک می‌شود، و کاهش بینایی که ایجاد می‌کند برگشت‌پذیر نیست. یکی از عوارضی که ممکن است به دنبال رتینیت CMV رخ دهد، کنده شدن چاکزاد^۱ شبکیه در محل پارگی آن است که در نتیجه آتروفی شبکیه در نواحی التهاب قبلی آن ایجاد می‌شود. درمان رتینیت CMV عبارت است از والگانسیکلوویر خوراکی، گانسیکلوویر وریدی، یا فوسکارنت وریدی، همراه با سیدوفوویر به عنوان جایگزین. درمان ترکیبی با گانسیکلوویر و فوسکارنت اندکی مؤثرتر از تجویز هر یک از این دو دارو به تنهایی در بیماران مبتلا به عود رتینیت CMV بوده است. ابتدا یک دوره القای ۳ هفته‌ای تجویز می‌شود و سپس درمان نگهدارنده با والگانسیکلوویر خوراکی صورت می‌گیرد. اگر بیماری CMV محدود به چشم باشد می‌توان از تزریقات داخل زجاجیه‌ای گانسیکلوویر یا فوسکارنت استفاده کرد. تزریقات داخل زجاجیه‌ای سیدوفوویر عموماً به کار نمی‌روند چون خطر اووئیت و هیپوتونی را افزایش می‌دهند. درمان نگهدارنده را تا زمانی ادامه می‌دهند که تعداد سلول‌های $CD4+ T$ به مدت بیش از ۶ ماه بیشتر از ۱۰۰ عدد در میکرولیتر باقی بماند. قسمت اعظم بیماران مبتلا به عفونت HIV و بیماری CMV با شروع ART به درجاتی از یووئیت دچار می‌شوند. اتیولوژی این حالت مشخص نیست؛ به هر حال پیشنهاد شده است که این حالت می‌تواند ناشی از یک پاسخ ایمنی تشدید شده به CMV باشد که نوعی سندرم فعالیت مجدد ایمنی است (به مطالب پیشین مراجعه کنید). این حالت در برخی موارد به استفاده از گلوکوکورتیکوئیدهای موضعی نیاز دارد.

هر دو ویروس HSV و واریسلا - زوستر می‌توانند یک رتینیت نکروزدهنده دوطرفه و سریعاً پیشرونده ایجاد کنند که به آن سندرم نکروز حاد شبکیه یا نکروز پیشرونده خارجی شبکیه (PORN) گفته می‌شود. این سندرم، برخلاف رتینیت CMV، با درد، کراتیت و التهاب عنبیه همراه است. این سندرم غالباً با HSV دهانی - لبی یا زونای تری‌ژمینال همراه است. معاینه چشم وجود ضایعات محیطی گسترده و خاکستری کم‌رنگی را نشان می‌دهد. این حالت اغلب با مشکل کنده شدن شبکیه همراه می‌شود. تشخیص و درمان هرچه سریعتر این اختلال با آسیکلوویر وریدی برای به حداقل رساندن کاهش بینایی اهمیت زیادی دارد.

بروز می‌کند. عفونت با بارتونلا کوئنتانا^۲ به وسیله شیش منتقل می‌شود و با گزارشهای موردی از تب سنگر، اندوکاردیت، آدنوپاتی و آنژیوماتوز باسیلی همراه بوده است. کشت این ارگانیسم بسیار دشوار است، و تشخیص غالباً مبتنی است بر شناسایی ارگانیسم در نمونه‌های بیوپسی که با استفاده از رنگ آمیزی وارتن - استاری^۳ یا روش‌های مشابه انجام می‌شود، PCR، و/یا تبدیل سرمی. درمان شامل تجویز اریتروماکسین یا داکسی‌سایکلین به مدت حداقل ۳ ماه است.

هیستوپلاسموز یک عفونت فرصت‌طلب است که شایع‌ترین محل‌های بروز آن عبارت‌اند از دره رودخانه اوهایو و می‌سی‌سی‌پی، پورتوریکو، جمهوری دومینیکن، و آمریکای جنوبی. عفونت H. کپسولاتوم در این نواحی آندمیک است (فصل ۲۰۷). به دلیل این توزیع جغرافیایی محدود، در ایالات متحده فقط در حدود ۰/۵٪ از بیماران مبتلا به AIDS به هیستوپلاسموز مبتلا هستند. هیستوپلاسموز عموماً یکی از تظاهرات دیررس عفونت HIV است؛ با این حال ممکن است اولین بیماری تعریف‌کننده AIDS باشد. در یک مطالعه، میانگین تعداد سلول‌های CD4+ T در بیماران مبتلا به AIDS و هیستوپلاسموز، ۳۳/μL بود. هرچند که بیماری ناشی از H. کپسولاتوم ممکن است به صورت عفونت اولیه ریوی تظاهر کند، ولی بیماری منتشر که احتمالاً ناشی از فعالیت مجدد است، شایع‌ترین تظاهر آن در بیماران آلوده به HIV است. معمولاً بیماران با یک سابقه ۸-۴ هفته‌ای تب و کاهش وزن تظاهر می‌کنند. بزرگی کبد و طحال و لنفادنوپاتی هر کدام در حدود ۲۵٪ از بیماران دیده می‌شوند. بیماری CNS، به صورت مننژیت یا ضایعه توده‌ای، در ۱۵٪ از بیماران رخ می‌دهد. درگیری مغز استخوان شایع است و همراه با ترومبوسیتوپنی، نوتروپنی، و آنمی در ۳۳٪ از بیماران ایجاد می‌شود. تقریباً ۷٪ از بیماران ضایعات جلدی - مخاطی دارند که شامل بثورات ماکولوپاپولر و زخم‌های پوستی یا دهانی است. علائم تنفسی معمولاً خفیف‌اند و رادیوگرافی قفسه‌سینه یک ارتشاح منتشر یا نولهای کوچک منتشر را تقریباً در نیمی از موارد نشان می‌دهد. دستگاه گوارش نیز ممکن است درگیر شود. تشخیص از طریق رنگ آمیزی نقره‌ای بافت، کشت ارگانیسم از خون، مغز استخوان، یا بافت یا یافتن آنتی‌ژن در خون یا ادرار مسجل می‌شود. درمان نوعاً عبارت است از آفوتریسین B لیپوزومال، و سپس درمان

تعداد دیگری از عفونت‌های ثانویه می‌توانند در بیماران آلوده به HIV مشکلات چشمی ایجاد کنند. پ. جیرووسی می‌تواند ضایعه‌ای در مشیمیه ایجاد کند که ممکن است در معاینه چشم به صورت اتفاقی کشف شود. این ضایعات نوعاً دوطرفه‌اند، اندازه آنها از نصف تا دو برابر قطر دیسک متغیر است، و به صورت پلاک‌هایی با برجستگی اندک و به رنگ زرد مایل به سفید دیده می‌شوند. معمولاً بدون علامت هستند و ممکن است با لکه‌های پشم - پنبه‌ای اشتباه شوند. کوریوریتینیت ناشی از توکسوپلاسموز ممکن است به تنهایی یا با شیوع بیشتر به همراه توکسوپلاسموز CNS دیده شود. سارکوم کاپوزی ممکن است پلکها یا ملتحمه را درگیر کند، در حالی که لنفوم ممکن است شبکیه را گرفتار نماید. سیفیلیس ممکن است باعث ایجاد یووئیت شود که به نفع وجود نوروسیفیلیس است.

سایر عفونت‌های منتشر و سندرم‌های تحلیل

برنده عفونت با گونه‌های بارتونلا که یک ارگانیسم کوچک گرم منفی و مشابه ریکتزیا است (فصل ۱۶۷) با شیوع افزایش یافته‌ای در بیماران مبتلا به عفونت HIV مشاهده می‌شود. هرچند که عفونت با بارتونلا به وسیله CDC به عنوان یک بیماری تعریف‌کننده AIDS شناخته نشده است، ولی بسیاری از متخصصین این عفونت را نشانه‌ای از نقص شدید در ایمنی سلولی می‌دانند. این عفونت معمولاً در بیمارانی دیده می‌شود که تعداد سلول‌های CD4+ T آنها کمتر از ۱۰۰/μL است و یک علت قابل توجه برای بروز تب بدون علت در بیماران مبتلا به عفونت پیشرفته‌ی HIV است. از میان تظاهرات بالینی عفونت بارتونلا می‌توان به آنژیوماتوز باسیلی، بیماری خراش گربه، و تب سنگر^۱ اشاره کرد. آنژیوماتوز باسیلی معمولاً ناشی از عفونت با بارتونلا هنسلا است و به وسیله گربه آلوده به کک منتقل می‌شود. مشخصه آن یک تزايد عروقی است که ضایعات پوستی مختلفی ایجاد می‌کند و با ضایعات پوستی سارکوم کاپوزی اشتباه می‌شود. برخلاف ضایعات سارکوم کاپوزی، ضایعات آنژیوماتوز باسیلی عموماً کمرنگ می‌شوند، دردناک هستند، و نوعاً در زمینه علائم سیستمیک ایجاد می‌شوند. عفونت می‌تواند به غدد لنفاوی، کبد (پلیوز کبدی)، طحال، استخوان، قلب، CNS، دستگاه تنفس، و دستگاه گوارش گسترش پیدا کند. بیماری خراش گربه نیز ناشی از B. هنسلا بوده و عموماً به صورت یک پاپول در محل تلقیح شروع می‌شود. پس از چند هفته آدنوپاتی ناحیه‌ای و کسالت و بی‌حالی

1- trench fever

2- quintana

3- Warthin-Starry



شکل ۴۲-۲۰ سارکوم کاپوزی در یک بیمار مبتلا به AIDS که (A) ادم دور چشم و کبودی، (B) توزیع ضایعات کلاسیک تنه‌ای و (C) ضایعات در اندام فوقانی.

نگهدارنده با ایتراکونازول خوراکی تا زمانی است که آنتی‌ژن هیستوپلاسمای سرمی به کمتر از ۲ واحد برسد، بیمار باید حداقل به مدت ۶ ماه درمان ضد رتروویروسی دریافت کند و تعداد سلول‌های CD4 بیشتر از ۱۵۰ سلول در میکرولیتر برسد در عفونت خفیف ممکن است درمان با ایتراکونازول به تنهایی مناسب باشد.

به دنبال گسترش عفونت HIV به آسیای جنوب شرقی، عفونت منتشر با قارچ پنی‌سیلیوم مارنفتی^۱ به عنوان عارضه عفونت HIV شناخته شد و در قسمت‌هایی از جهان که این عفونت رخ می‌دهد، آن را یک بیماری تعریف‌کننده AIDS می‌دانند. پ. مارنفتی پس از توبرکولوز و کریپتوکوکوز، سومین بیماری شایع تعریف‌کننده AIDS در تایلند است. شیوع این بیماری در فصل‌های بارانی بیشتر از فصول خشک است. تظاهرات بالینی آن عبارت‌اند از تب، لنفادنوپاتی فراگیر، بزرگی کبد و طحال، آنمی، ترومبوسیتوپنی، و ضایعات پاپولی پوست که در قسمت مرکزی ناف‌دار و شبیه ضایعات مولوسکوم کونتاژیوزوم هستند. درمان با آمفوتریسین B و سپس ایتراکونازول تا زمانی که تعداد سلول‌های CD4+ T به تعداد بالاتر از ۱۰۰ سلول در میکرولیتر در سرم، حداقل برای ۶ ماه برسد، انجام می‌شود.

لیشمانیاز احشایی (فصل ۲۲۱) در آن دسته از بیماران مبتلا به عفونت HIV که در نواحی اندمیک برای این عفونت تک‌یاخته‌ای که توسط پشه خاکی منتقل می‌شود زندگی می‌کنند یا به این نواحی مسافرت می‌کنند با شیوع بیشتری دیده می‌شود. تظاهر بالینی آن به صورت بزرگی کبد و طحال، تب، و ناهنجاری‌های هماتولوژیک است. لنفادنوپاتی و سایر علائم سرشتی ممکن است وجود داشته باشند. در دوسوم بیمارانی که

عفونت همزمان با HIV دارند، بیماری سیر مزمن و راجعه دارد ارگان‌سیم‌ها را می‌توان با PCR تشخیص داد و با روش‌های مخصوص از کشت‌های آسپیراسیون مغز استخوان جدا کرد رنگ‌آمیزی‌های بافت‌شناسی اغلب تشخیصی هستند ولی ممکن است منفی باشند. عیارهای آنتی‌بادی کمک چندانی نمی‌کنند بیماران مبتلا به عفونت HIV معمولاً در ابتدا به درمان استاندارد با آمفوتریسین B یا ترکیبات پنج ظرفیتی آنتیموان به خوبی پاسخ می‌دهند با این حال ریشه‌کن کردن ارگان‌سیم مشکل بوده و عود آن شایع است.

بیماران مبتلا به عفونت HIV در خطر اندکی افزایش یافته از نظر عفونت مالاریا و مالاریای بالینی قرار دارند. این مسأله در بیماران مناطق غیربومی که در خطر عفونت اولیه هستند و نیز در بیمارانی که سلول‌های CD4+ T آنها کم است، بیشتر صحت دارد. افراد HIV مثبتی که سلول‌های CD4+ T آنها کمتر از ۲۰۰ سلول در هر میکرولیتر است، پاسخ ضعیف‌تری به درمان ضد مالاریا نسبت به بقیه می‌دهند. عفونت همزمان با مالاریا به افزایش اندک بار ویروسی HIV همراه است. خطر ابتلا به مالاریا ممکن است با درمان پیشگیرانه‌ی TMP/SMX کاهش پیدا کند.

تحلیل فراگیر^۲ یک اختلال تعریف‌کننده AIDS است؛ تعریف آن عبارت است از کاهش وزن ناخواسته بیش از ۱۰٪ همراه با تب متناوب یا ثابت و اسهال مزمن یا خستگی که بیش از ۳۰ روز طول بکشد و علت مشخصی به غیر از عفونت HIV برای آن وجود نداشته باشد. قبل از استفاده گسترده از ART

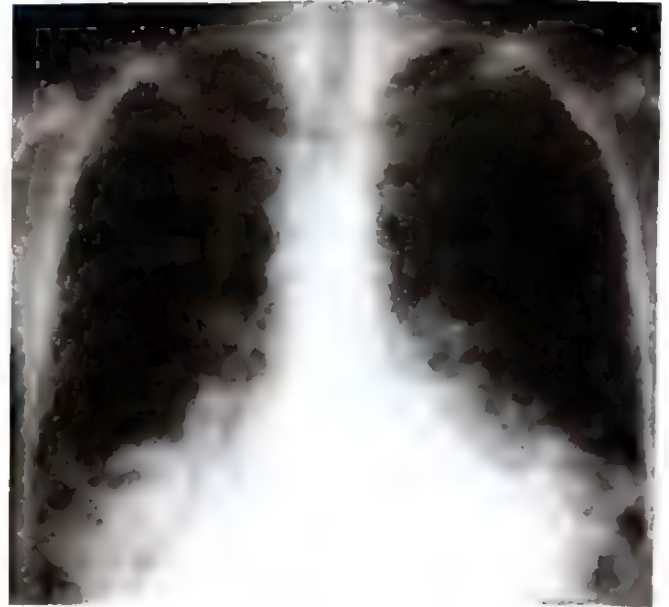
1- *Penicillium marneffei*

2- generalized wasting

دهانه‌ی رحم، مغز، بیضه، دهان، ریه، معده، کبد، کلیه و مقعد. از زمان پیدایش درمان قوی ART، کاهش چشمگیری در بروز KS (شکل ۳۴-۲۰۲) رخ داده است. امروزه بدخیمی‌هایی که تعریف‌کننده‌ی ایدز نیستند بیشتر از بدخیمی‌های تعریف‌کننده‌ی ایدز، مسئول ناتوانی و مرگ‌ومیر در بیماران آلوده به HIV و مسئول تقریباً ۱۰٪ مرگ‌ها در بیمارانی با عفونت HIV هستند. میزان بروز لنفوم غیرهوچکین نیز کاهش یافته است، هرچند که این کاهش به اندازه افت میزان بروز KS چشمگیر نبوده است. در عوض، ART تأثیر مختصری روی بدخیمی‌های ناشی از ویروس پاپیلوما‌ی انسانی (HPV) داشته است. هرچه بیماران مبتلا به HIV بیشتر زندگی می‌کنند، طیف وسیع‌تری از سرطان‌ها در آنها مشاهده می‌شود. در حالیکه بعضی از این سرطان‌ها ممکن است فقط منعکس‌کننده عوامل خطر شناخته شده‌ای (مثل سیگار کشیدن، مصرف الکل، عفونت همزمان با دیگر ویروس‌ها مثل گروه هپاتیت B) باشند که در بیماران مبتلا به عفونت HIV افزایش یافته‌اند، بعضی دیگر نتیجه‌ی مستقیم HIV می‌باشد و به وضوح با تعداد سلول‌های CD4+ T کمتر، افزایش می‌یابند.

سارکوم کاپوزی یک نئوپلاسم چندمرکزی متشکل از ندولهای عروقی متعدد است که در پوست، غشاهای مخاطی، و احشا ظاهر می‌کند. سیر بالینی آن از حالت بطنی فقط با درگیری خفیف پوست یا غدد لنفاوی، تا حالت برق‌آسا با درگیری وسیع جلدی و احشایی متغیر است. در دوره‌های ابتدایی اپیدمی AIDS، سارکوم کاپوزی یکی از تظاهرات بالینی برجسته اولین موارد AIDS بود و در ۷۹٪ از بیمارانی که در سال ۱۹۸۱ تشخیص داده شدند وجود داشت. در سال ۱۹۸۹ این بیماری فقط در ۲۵٪ از موارد مشاهده می‌شد، تا ۱۹۹۲ این تعداد به ۹٪ کاهش یافت، و تا سال ۱۹۹۷ کمتر از ۱٪ بود. ویروس HHV-8 یا KSHV قویاً به عنوان کوفاکتور ویروسی در پاتوژنز KS مطرح شده است.

از لحاظ بالینی، KS تظاهرات متنوعی دارد و ممکن است در هر مرحله از عفونت HIV و حتی در شرایطی که تعداد سلول‌های CD4+ T طبیعی است دیده شود. ضایعه اولیه ممکن است یک ندول پوستی کوچک و برجسته به رنگ قرمز مایل به ارغوانی (شکل ۳۴-۲۰۲)، یک تغییر رنگ روی مخاط دهان (شکل ۳۴D-۲۰۲)، یا یک غده لنفاوی متورم باشد. ضایعات غالباً در نواحی در معرض آفتاب، مخصوصاً نوک بینی ایجاد می‌شوند و



شکل ۴۳-۲۰۲ رادیوگرافی قفسه سینه یک بیمار مبتلا به AIDS و سارکوم کاپوزی ریه. یافته‌های شاخص عبارت‌اند از ارتشاح متراکم و دوطرفه لوبهای تحتانی که کناره‌های قلب را محو و یک تراوش جنبی ایجاد کرده است.

تقریباً در ۱۰٪ از بیماران مبتلا به AIDS در ایالات متحده، این اختلال اولین بیماری تعریف‌کننده AIDS بود. در حال حاضر با شروع زودتر آنتی‌رتروویرال‌ها، تحلیل فراگیر به‌ندرت دیده می‌شود. یکی از ویژگی‌های ثابت این سندرم، تحلیل عضلانی شدید همراه با دژنراسانس پراکنده فیبرهای عضلانی و شواهد گهگاهی میوزیت است. گلوکوکورتیکوئیدها ممکن است تا حدودی مفید باشند؛ با این حال این رویکرد را باید در مقابل خطر وخیم‌تر شدن نقص ایمنی عفونت HIV به دقت سنجید. استروئیدهای آندروژنی، هورمون رشد و تغذیه کامل وریدی به عنوان مداخلات درمانی به کار رفته‌اند که با درجات مختلفی از موفقیت همراه بوده است.

بیماری‌های نئوپلاستیک بیماری‌های نئوپلاستیک که به عنوان بیماری‌های تعریف‌کننده‌ی ایدز در نظر گرفته می‌شوند شامل سارکوم کاپوزی، لنفوم غیرهوچکین، و کارسینوم مهاجم دهانه‌ی رحم، می‌باشند. به علاوه، میزان بروز انواع مختلفی از بدخیمی‌هایی که تعریف‌کننده‌ی ایدز نیستند نیز افزایش می‌یابد: بیماری هوچکین؛ مالتیپل میلوما؛ لوسمی؛ ملانوم؛ و سرطان‌های

جدول ۱۷-۲۰۲. سیستم مرحله‌بندی TIS برای سارکوم کاپوزی مربوط به گروه کارآزمایی بالینی AIDS از انستیتوی ملی آلرژی و بیماری‌های عفونی

متغیر	خطر اندک (مرحله صفر)	خطر زیاد (مرحله ۱)
تومور (T)	تمام موارد زیر	هر یک از موارد زیر
	محدود به پوست و / یا غدد لنفاوی و / یا حداقل بیماری دهانی	زخم یا ادم مرتبط با تومور ضایعات دهانی گسترده ضایعات گوارشی ضایعات احشایی غیرگرهی
دستگاه ایمنی (I)	وجود تعداد سلول‌های $CD4+ T \leq 200/\mu L$	تعداد سلول‌های $CD4+ T > 200/\mu L$
بیماری سیستمیک	عدم وجود علائم ^a B	وجود علائم ^a B
(S)	وضعیت کارکرد کارنوفسکی ≤ 70	وضعیت کارکرد کارنوفسکی > 70
	عدم وجود سابقه عفونت‌های فرصت‌طلب، بیماری نورولوژیک، لنفوم، یا برفک	سابقه عفونت‌های فرصت‌طلب، بیماری نورولوژیک، لنفوم، یا برفک

a. طبق تعریف عبارت‌اند از تب بدون توجیه، تعریق شبانه، کاهش وزن ناخواسته $< 10\%$ ، یا اسهال که بیش از ۲ هفته پایدار بماند.

رنگ مایل به زرد و نمای شبیه خالکوبی پیدا می‌کند. اندازه ضایعات از قطر چند میلی‌متر تا چندین سانتی‌متر متغیر است و ممکن است مجزا یا به هم پیوسته باشند. شایع‌ترین شکل ضایعات KS به صورت ماکولهای برجسته است، ولی ممکن است به صورت پاپولر نیز دیده شوند، مخصوصاً در بیمارانی که تعداد بیشتری سلول‌های $CD4+ T$ دارند. ضایعات به هم پیوسته ممکن است لنف ادم در اطراف خود ایجاد کنند و اگر صورت را گرفتار کنند می‌توانند شکل ظاهری ناخوشایند را به وجود آورند و اگر اندامهای تحتانی یا سطح مفاصل را درگیر کنند ممکن است سبب ناتوانی شوند. به غیر از پوست، شایع‌ترین دستگاه‌های عضوی که به وسیله KS گرفتار می‌شوند شامل غدد لنفاوی، دستگاه گوارش و ریه‌ها هستند. ضایعات تقریباً در تمام اعضا گزارش شده‌اند، از جمله در قلب و CNS. برخلاف اکثر بدخیمی‌ها که در آنها درگیری غدد لنفاوی نشانه انتشار متاستاتیک و پیش‌آگهی ضعیف است، در KS درگیری غدد لنفاوی ممکن است در مراحل بسیار ابتدایی دیده شود و هیچ اهمیت بالینی خاصی ندارد. در واقع بعضی از بیماران ممکن است با بیماری محدود به غدد لنفاوی تظاهر کنند. این بیماران عموماً عملکرد ایمنی نسبتاً سالمی دارند و لذا پیش‌آگهی آنها بهتر از سایر بیماران خواهد بود. درگیری ریوی KS عموماً با تنگی نفس تظاهر می‌کند. حدود ۸۰٪ از بیماران مبتلا به

جدول ۱۸-۲-۲. تدابیر درمانی سارکوم کاپوزی مرتبط با AIDS

نظارت و بهینه‌سازی درمان ضد رتروویروسی
ضایعات منفرد یا با تعداد محدود
پرتوتابی
وین بلاستین داخل ضایعه
سرما درمانی
بیماری گسترده
درمان ابتدایی
اینترفرون α (اگر تعداد سلول‌های $CD4+ T < 150/\mu L$ باشد)
دانورویسین لیپوزومی
درمان بعدی
دوکسوروبیسین لیپوزومی
پاکلی تاکسل
شیمی درمانی ترکیبی با مقدار کم دوکسوروبیسین، بلثومایسین، و وین بلاستین (ABV)
پرتودرمانی هدفمند

تمایل به بروز در محل‌های تروما نشان می‌دهند (پدیده کوپنر^۱). به دلیل ماهیت عروقی این تومورها و وجود گلبول‌های قرمز خارج شده از عروق در ضایعات، رنگ آنها از قرمز تا ارغوانی و قهوه‌ای متغیر است و اغلب ظاهر یک کبودشدگی را به خود می‌گیرند که

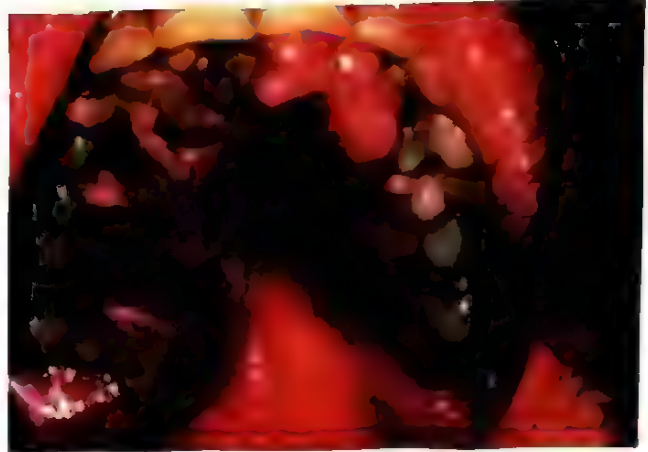
عفونت‌های ناشی از ویروس نقص ایمنی انسانی و سایر رتروویروس‌های انسانی

بطئی و بی‌سروصدا باقی می‌مانند و بسیاری از این بیماران را می‌توان بدون هیچ درمان خاصی کنترل کرد. کمتر از ۱۰٪ از بیماران مبتلا به AIDS با KS به دلیل عواقب ناشی از بدخیمی‌شان می‌میرند، و مرگ ناشی از عفونت‌های ثانویه در آنها بسیار شایع‌تر است. بنابراین حتی‌الامکان باید از رژیم‌های درمانی که ممکن است دستگاه ایمنی را بیشتر سرکوب کنند و آسیب‌پذیری به عفونت‌های فرصت‌طلب را افزایش دهند، اجتناب کرد. درمان تحت دو شرایط اصلی ضرورت پیدا می‌کند. اول آنکه یک ضایعه منفرد یا تعداد محدودی از ضایعات به راحتی قابل دسترس سبب ناراحتی قابل ملاحظه یا مشکلات زیبایی و شکل ظاهری بیمار شده باشند، نظیر ضایعات عمده در صورت، ضایعات روی یک مفصل، یا ضایعات دهانی - حلقی که در بلع یا تنفس اختلال ایجاد کنند. در این شرایط ممکن است درمان با پرتوتابی موضعی، وین‌بلاستین داخل ضایعه، اسید رتینوئیک - سیس - ۹ موضعی یا سرمدرمانی^۱ کمک کننده باشد. شایان ذکر است که بیماران مبتلا به عفونت HIV به عوارض جانبی پرتودرمانی بسیار حساس‌اند. این امر خصوصاً در مورد بروز موکوزیت ناشی از پرتوتابی صدق می‌کند؛ مقادیر اشعه تابیده شده به سطوح مخاطی (مخصوصاً در ناحیه سر و گردن) را باید به شکل متناسبی تنظیم کرد. اندیکاسیون دوم برای درمان با هدایت KS برای بیماران با ضایعات به تعداد زیاد یا بیماران با درگیری احشایی می‌باشد. در این بیماران استفاده از درمان سیستمیک، شامل $IFN-\alpha$ یا شیمی‌درمانی را باید در نظر گرفت. به نظر می‌رسد که تعداد سلول‌های $CD4+ T$ به تنهایی مهم‌ترین عامل تعیین‌کننده پاسخ به درمان است. این رابطه میان میزان پاسخ به درمان و تعداد پایه سلول‌های $CD4+ T$ مخصوصاً در مورد $IFN-\alpha$ صدق می‌کند. میزان پاسخدهی بیمارانی که تعداد سلول‌های $CD4+ T$ آنها بیشتر از $600/\mu L$ است تقریباً ۸۰٪ است، در حالی که اگر این تعداد کمتر از $150/\mu L$ باشد میزان پاسخدهی کمتر از ۱۰٪ خواهد بود. برخلاف سایر درمان‌های سیستمیک، مزیت اضافه $IFN-\alpha$ این است که فعالیت ضد رتروویروسی نیز دارد؛ لذا $IFN-\alpha$ می‌تواند اولین انتخاب مناسب برای درمان سیستمیک تک دارویی در مراحل ابتدایی بیماری منتشر باشد. انواع مختلفی از داروهای شیمی‌درمانی نیز فعالیت ضد KS دارند از این میان پنج دارو (دانوروبیسین لیپوزومی، دوکسوروبیسین لیپوزومی، وین

درگیری ریوی KS ضایعات پوستی نیز دارند. رادیوگرافی قفسه سینه مشخصاً ارتشاح دوطرفه لوبهای تحتانی را نشان می‌دهد که سبب محو شدن حاشیه‌های مدیاستن و دیافراگم می‌شود (شکل ۴۳-۲۰). افیوژن پرده‌ی جنب در ۷۰٪ موارد KS ریوی دیده می‌شود. این واقعیت اغلب در تشخیص افتراقی کمک‌کننده است. درگیری دستگاه گوارش در ۵۰٪ از بیماران مبتلا به KS وجود دارد و معمولاً به یکی از دو شکل تظاهر می‌کند. شکل اول درگیری مخاطی است که ممکن است منجر به خونریزی شود و این خونریزی می‌تواند شدید باشد. اگر این ضایعات بزرگ شوند گاهی اوقات این بیماران به علایم انسداد گوارشی نیز دچار خواهند شد. دومین تظاهر گوارشی به دلیل درگیری درخت صفراوی رخ می‌دهد. ضایعات KS ممکن است به کیسه صفرا و درخت صفراوی ارتشاح پیدا کنند و یک نمای بالینی به صورت زردی انسدادی ایجاد کنند که مشابه نمای کلانژیت اسکروزان است. سیستم‌های متعددی برای مرحله‌بندی KS پیشنهاد شده‌اند. یکی از آنها که کاربرد رایجی دارد به وسیله «گروه کارآزمایی‌های بالینی AIDS مربوط به انستیتوی ملی آلرژی و بیماری‌های عفونی» ارائه شده است؛ این روش بیماران را براساس وسعت تومور، عملکرد ایمنی، و وجود یا فقدان بیماری سیستمیک طبقه‌بندی می‌کند (جدول ۱۷-۲۰).

تشخیص KS براساس بیوپسی از ضایعات مشکوک انجام می‌شود. آنچه که در بافت‌شناسی مشاهده می‌شود شامل تکثیر سلول‌های نوکی و سلول‌های اندوتلیال، خارج شدن گلبولهای قرمز از عروق، ماکروفاژهای مملو از هموسیدرین، و در مراحل ابتدایی، ارتشاح سلول‌های التهابی است. از جمله تشخیص‌های افتراقی این حالت می‌توان به لنفوم (مخصوصاً در مورد ضایعات دهانی)، آنژیوماتوز باسیلی، و عفونت‌های جلدی مایکوباکتریایی اشاره کرد.

تدابیر درمانی KS (جدول ۱۸-۲۰) می‌بایست با مشورت با متخصصین با تجربه در این زمینه انجام شوند، چون دستورالعمل قطعی و مشخصی برای درمان آن وجود ندارد. ART مؤثر در اکثر موارد تا حدود زیادی سبب کنترل این ضایعه می‌شود. در واقع، پسرقت خودبخودی ضایعات KS در جریان درمان ضد رتروویروسی گزارش شده است. به طور متناقض، درمان ممکن است با بروز اولیه KS به شکل IRIS همراه باشد. اگر تومور پایدار باقی بماند یا عملکردهای حیاتی را به مخاطره بیندازد یا همانندسازی HIV کنترل نشود، انتخاب‌های درمانی متعددی را می‌توان برگزید. در بعضی از موارد، ضایعات به صورت کاملاً



شکل ۴۴-۲۰۲ لنفوم ایمنوبلاستیک که کام سخت یک بیمار مبتلا به AIDS را گرفتار کرده است.

بلاستین، پاکلی تاکسل و آنالوگ تالیدومید پومالیدومید) توسط FDA برای این درمان تأیید شده‌اند. دانوروبیسین لیپوزومی و پومالیدومید به عنوان درمان خط اول برای بیماران مبتلا به KS پیشرفته علی‌رغم ART تأیید شده است. این داروها نسبت به شیمی‌درمانی متعارف عوارض جانبی کمتری دارند. در مقابل، دوکسوروبیسین لیپوزومی و پاکلی تاکسل فقط برای آن دسته از موارد KS تأیید شده‌اند که به شیمی‌درمانی استاندارد جواب نداده‌اند. میزان پاسخدهی از ۲۳ تا ۸۸ درصد متغیر است و به نظر می‌رسد که با آنچه قبلاً با رژیم‌های شیمی‌درمانی ترکیبی به دست می‌آمد قابل مقایسه است، و این میزان تا حدود زیادی تحت تأثیر تعداد سلول‌های $CD4+ T$ قرار دارد. وین‌بلاستین شایع‌ترین داروی به کار رفته به صورت تزریق داخل ضایعه یا به عنوان بخشی از رژیم ترکیبی می‌باشد.

لنفوم‌ها در بیماران مبتلا به نقایص مادرزادی یا اکتسابی ایمنی سلول T با فراوانی افزایش یافته‌ای رخ می‌دهند (فصل ۳۴۴). AIDS در این میان استثنا نیست؛ لااقل ۶٪ از تمام بیماران مبتلا به AIDS در زمانی از سیر بیماری‌شان به لنفوم دچار می‌شوند. این میزان در مقایسه با جمعیت عمومی ۱۰ تا ۲۰ برابر بیشتر است. برخلاف آنچه که در مورد KS، لنفوم اولیه CNS، و اکثر عفونت‌های فرصت‌طلب مشاهده می‌شود، میزان بروز لنفوم‌های سیستمیک مرتبط با AIDS در پی استفاده گسترده از درمان ART مؤثر، دستخوش کاهش چشمگیری نشده است. لنفوم در تمام گروه‌های خطر رخ می‌دهد، و بالاترین میزان بروز آن در بیماران هموفیلی و پایین‌ترین میزان بروز آن

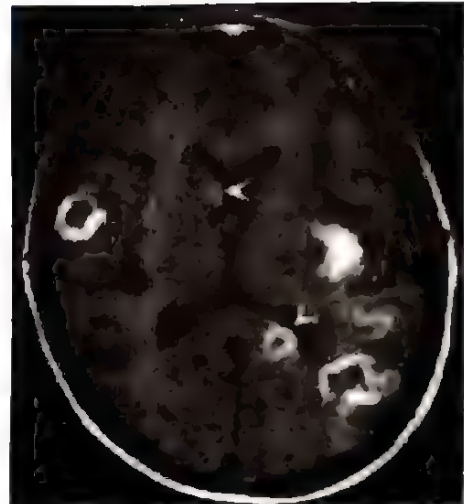
در بیماران نواحی کارائیب یا آفریقا که عفونت را از راه رابطه‌ی جنسی با جنس مخالف کسب کرده‌اند مشاهده می‌شود. لنفوم یکی از تظاهرات دیررس عفونت HIV است و عموماً در بیماران رخ می‌دهد که تعداد سلول‌های $CD4+ T$ آنها کمتر از $200/\mu L$ است. هرچه بیماری HIV پیشرفت می‌کند، خطر بروز لنفوم بیشتر می‌شود. میزان بروز لنفوم با افزایش مدت عفونت HIV و کاهش سطح عملکرد ایمنوگلوبولین، به صورت تصاعدی بیشتر می‌شود. سه سال پس از تشخیص عفونت HIV، خطر بروز لنفوم ۰/۸٪ در سال است؛ و ۸ سال پس از این عفونت، خطر مذکور به ۲/۶٪ در سال می‌رسد. به دلیل افزایش طول عمر افراد مبتلا به عفونت HIV در نتیجه ارتقای ART و بهبود درمان و پیش‌گیری عفونت‌های فرصت‌طلب، می‌توان انتظار داشت که میزان بروز لنفوم‌ها افزایش پیدا کند.

سه گروه اصلی از لنفوم‌ها در مبتلایان به عفونت HIV مشاهده می‌شوند: لنفوم ایمنوبلاستیک درجه III یا IV، لنفوم بورکیت، و لنفوم اولیه CNS. تقریباً ۹۰٪ از این لنفوم‌ها دارای فنوتیپ سلول B هستند و نیمی از آنها حاوی DNA ویروس EBV می‌باشند. برخی با KSHV مرتبط هستند. این تومورها ممکن است ماهیت منوکلونال یا اولیگوکلونال داشته باشند و احتمالاً از جهاتی به تشدید فعالیت پلی‌کلونال سلول‌های B که در بیماران مبتلا به AIDS مشاهده می‌شود ربط دارند.

لنفوم‌های ایمنوبلاستیک تقریباً ۶۰٪ از موارد لنفوم در بیماران مبتلا به AIDS را شامل می‌شوند. اکثر آنها لنفوم سلول B بزرگ منتشر هستند (DLBCL). اینها عموماً درجه بالایی دارند و در روش‌های طبقه‌بندی قدیمی به عنوان لنفوم هیستوسیتی منتشر طبقه‌بندی می‌شوند. این تومور در بیماران مسن‌تر شایع‌تر است و میزان بروز آن از صفر درصد در افراد زیر یک سال مبتلا به HIV، تا بیش از ۳٪ در افراد بالای ۵۰ سال تغییر می‌کند. دو نوع لنفوم ایمنوبلاستیک که به صورت اولیه در بیماران مبتلا به HIV دیده می‌شوند شامل لنفوم افیوژن اولیه (PLE) و نوع جامد آن به نام لنفوم پلاسماسیتی حفره‌ی دهان می‌باشند. همچنین به PEL، لنفوم حفرات بدن هم گفته می‌شود. این بدخیمی به صورت تراوش‌های لنفومی در جنب، پریکارد، و / یا صفاق، در غیاب توده‌های مجزای گرهی یا خارج گرهی ظاهر می‌کند. سلول‌های توموری، نشانگرهای سطحی سلول‌های T یا B را بروز نداده و احتمالاً در تمایز مراحل پیش

مرتبط با HIV، لنفوم‌های اولیه CNS معمولاً از نظر EBV مثبت‌اند. در یک مطالعه، میزان موارد مثبت از نظر ویروس اِپشتین - بار ۱۰۰٪ بود. این بدخیمی تمایل به درگیری هیچ گروه سنی خاصی نشان نمی‌دهد. میانگین تعداد سلول‌های $CD4+ T$ در زمان تشخیص تقریباً $50/\mu L$ است. بنابراین لنفوم CNS در مقایسه با لنفوم سیستمیک معمولاً در مراحل دیرتری از عفونت HIV رخ می‌دهد. این واقعیت می‌تواند لاقل تا حدودی پیش‌آگهی ضعیف‌تر این گروه از بیماران را توجیه کند. تظاهر بالینی لنفوم در بیماران مبتلا به عفونت HIV کاملاً متغیر است و دامنه آن از تشنج‌های کانونی تا ضایعات توده‌ای با رشد سریع در مخاط دهان (شکل ۴۴-۲۰) تا تب پایدار و بدون توجیه، متفاوت است. لاقل ۸۰٪ از بیماران با درگیری خارج گرهی تظاهر می‌کنند و درصد مشابهی نیز با علائم نوع B شامل تب، کاهش وزن، و/یا تعریق شبانه تظاهر می‌نمایند. عملاً هر نقطه‌ای از بدن ممکن است درگیر شود. شایع‌ترین محل درگیری خارج گرهی، CNS است که تقریباً در یک سوم تمام بیماران مبتلا به لنفوم گرفتار می‌شود. تقریباً ۶۰٪ از این موارد، لنفوم‌های اولیه CNS هستند. لنفوم‌های اولیه CNS عموماً با نقایص نورولوژیک کانونی تظاهر می‌کنند. نظیر یافته‌های مربوط به اعصاب جمجمه‌ای، سردرد، و/یا تشنج. MRI یا CT عموماً تعداد محدودی (یک تا سه عدد) ضایعه ۳ تا ۵ سانتی‌متری را نشان می‌دهند (شکل ۴۵-۲۰). این ضایعات پس از تجویز ماده حاجب غالباً تشدید حلقوی نشان می‌دهند و ممکن است در هر محلی دیده شوند. تشدید با ماده حاجب در این حالت کمتر از توکسوپلاسموز است. شایع‌ترین مکانهای درگیری لنفوم CNS، قسمت‌های عمقی ماده سفید است. بیماری‌های اصلی که در تشخیص افتراقی قرار می‌گیرند شامل توکسوپلاسموز مغزی و بیماری شاگاس مغزی هستند. علاوه بر اینکه ۲۰٪ از لنفوم‌های افراد آلوده به HIV را لنفوم‌های اولیه CNS تشکیل می‌دهند، بیماری CNS همچنین در بیماران آلوده به HIV و مبتلا به لنفوم سیستمیک نیز دیده می‌شود. تقریباً ۲۰٪ از بیماران مبتلا به لنفوم سیستمیک، به بیماری CNS نیز به شکل درگیری لپتومننژ دچار هستند. این واقعیت اهمیت پونکسیون کمری را در مرحله‌بندی بیماران مبتلا به لنفوم سیستمیک کاهش می‌دهد.

لنفوم سیستمیک در مقایسه با لنفوم اولیه CNS در مراحل



شکل ۴۵-۲۰ لنفوم دستگاه اعصاب مرکزی.

اسکن MRI برپایه T1 پس از تزریق ماده حاجب در یک بیمار مبتلا به AIDS، تغییر وضعیت ذهنی، و همی‌پارزی. ضایعات متعدد تقویت شده، که برخی از آنها تقویت حلقوی دارند، مشاهده می‌شوند. ضایعه سیلوین چپ، تقویت ژيروس و زیر قشر را نشان می‌دهد، و ضایعات دمی (کودیت) و اسپلینوم (سریکانها) تقویت سطوح اپاندیمی مجاور را نشان می‌دهند.

پلاسماستی^۱ را بروز می‌دهند. توالی‌های DNA ویروس KSHV و EBV در ژنوم این سلول‌های بدخیم از بیماران مبتلا به لنفوم حفرات بدن جدا شده که نشان می‌دهد KSHV به صورت نیروی سرطان‌زایی مطرح می‌باشد (به مطالب پیشین توجه کنید).

لنفوم سلول کوچک بدون شکاف (لنفوم بورکیت) قریب به ۲۰٪ از موارد لنفوم در بیماران مبتلا به AIDS را شامل می‌شود. بیشترین میزان بروز آن در بیماران ۱۰ تا ۱۹ ساله است و معمولاً جابه‌جایی‌های مشخص *c-myc* از کروموزوم ۸ به کروموزوم‌های ۱۴ یا ۲۲ را نشان می‌دهد. لنفوم بورکیت در جریان نقایص ایمنی به غیر از نقص ایمنی مرتبط با HIV به طور شایعی دیده نمی‌شود و میزان بروز این تومور خاص در جریان عفونت HIV بیش از ۱۰۰۰ برابر بیشتر از جمعیت عمومی است. برخلاف لنفوم بورکیت آفریقایی که ۹۷٪ موارد آن حاوی ژنوم EBV هستند، فقط ۵۰٪ از لنفوم‌های بورکیت مرتبط با HIV از نظر EBV مثبت‌اند.

لنفوم اولیه CNS مسئول تقریباً ۲۰٪ از موارد لنفوم در بیماران مبتلا به عفونت HIV است. برخلاف لنفوم بورکیت

ابتدایی‌تر عفونت HIV دیده می‌شود. در یک مطالعه، تعداد متوسط سلول‌های T CD4+ معادل $226/\mu\text{L}$ بود. علاوه بر درگیری غدد لنفاوی، لنفوم سیستمیک به طور شایعی دستگاه گوارش، مغز استخوان، کبد، و ریه‌ها را نیز درگیر می‌کند. درگیری دستگاه گوارش تقریباً در ۲۵٪ از بیماران دیده می‌شود. هر نقطه‌ای از دستگاه گوارش ممکن است درگیر شود، و بیماران ممکن است از اشکال در بلع یا درد شکم شکایت داشته باشند. شک به این تشخیص معمولاً برپایه CT یا MRI شکم مطرح می‌شود. درگیری مغز استخوان تقریباً در ۲۰٪ از بیماران رخ می‌دهد و ممکن است به پان‌سیتونی منجر شود. درگیری کبد و ریه هر کدام تقریباً در ۱۰٪ از بیماران مشاهده می‌شود. بیماری ریوی ممکن است به صورت ضایعه توده‌ای، ندول‌های متعدد، یا ارتشاح بینابینی ظاهر کند.

برای درمان لنفوم‌های مرتبط با HIV از هر دو رویکرد مرسوم و غیرمرسوم استفاده شده است. متخصصین اونکولوژی برای درمان لنفوم سیستمیک عموماً از شیمی‌درمانی ترکیبی استفاده می‌کنند. از زمان دسترسی به درمان‌های مؤثرتر ART و مصرف ریتوکسیماب در تومورهای CD20+، نتایج مایوس‌کننده قدیمی درمان لنفوم سیستمیک جای خود را به نتایج امیدوارکننده‌تری داده‌اند. در حالی که مصرف داروهای آنتی‌رتروویروس حین کموتراپی مورد بحث می‌باشد، تردیدی وجود ندارد که مصرف آنها در لنفوم HIV باعث افزایش بقا می‌شود. نگرانی‌هایی درباره‌ی این که شیمی‌درمانی و ART در مورد سمیت برای مغز استخوان اثر هم‌افزایی^۱ دارند وجود داشت که با استفاده از رژیم‌های ART که فاقد ضد رتروویروس‌های سمی برای مغز استخوان بودند، از این نگرانی‌ها کاسته شد. همانند اکثر وضعیت‌های مربوط به بیماران آلوده به HIV، آنهایی که تعداد بیشتری سلول‌های T CD4+ دارند معمولاً پاسخ بهتری به درمان می‌دهند. میزان پاسخدهی بالغ بر ۷۲٪ و میزان بقای متوسط ۳۳ ماه و فواصل عاری از بیماری تا ۹ سال گزارش شده‌اند. درمان لنفوم اولیه CNS هنوز هم مشکل قابل ملاحظه‌ای است. معمولاً این بیماری در افرادی رخ می‌دهد که بیماری HIV آنها پیشرفته‌تر است و همین مسأله درمان آنها را دشوارتر می‌کند. اقدامات تسکینی نظیر پرتودرمانی تا حدودی این بیماری را تخفیف می‌دهند. پیش‌آگهی این گروه از بیماران همچنان ضعیف است و میزان بقای ۲ ساله، ۲۹٪ می‌باشد.

بیماری کاسلمن چند مرکزی^۲ (MCD) یک اختلال لنفوپرولیفراتیو ناشی از KSHV است که به میزان بیشتری در

افراد آلوده به HIV دیده می‌شود. در حالی که بروز سارکوم کاپوسی کاهش یافته است، بروز MCD در شرایط ART، افزایش یافته است. این اختلال یک بدخیمی واقعی نیست، با این حال خصوصیات مشابه زیادی با لنفوم دارد که شامل لنفادنوپاتی جنرالیزه، بزرگی کبد و طحال و علامتهای سیستمیک مانند تب و خستگی و کاهش وزن می‌باشد. علایم ریوی ممکن است در تقریباً ۵۰٪ بیماران مشاهده شود. در ۷۵-۸۲٪ موارد، سارکوم کاپوزی وجود دارد. در بیوپسی غدد لنفاوی ارجحیت پلاسماسل‌های بین فولیکولی و/یا مراکز زایا همراه با عروق‌سازی و ظاهر «پوست پیازی» (عروق هیالینی) مشاهده می‌شود. قبل از دسترسی به ART بیماران آلوده‌ی مبتلا به بیماری کاسلمن چندمرکزی نسبت به دیگر بیماران آلوده به HIV، ۱۵ برابر بیشتر در معرض ابتلا به لنفوم غیرهوچکینی بودند. درمان معمولاً شیمی‌درمانی می‌باشد. ریتوکسیماب ممکن است فایده داشته باشد ولی با بدتر شدن KS همزمان مرتبط بوده است. تا پیش از ART، میانگین بقای بیماران مبتلا به بیماری کاسلمن چند مرکزی که تحت درمان قرار می‌گرفتند، ۱۴ ماه بود. این میزان در دوران ART، به بقای ۲ ساله در بیش از ۹۰ درصد موارد افزایش یافته است.

شواهد عفونت با ویروس پاپیلومای انسانی (HPV)، همراه با دیس‌پلازی داخل اپی‌تلیومی دهانه‌ی رحم یا مقعد، در افراد آلوده به HIV تقریباً دوبرابر شایع‌تر از جمعیت عمومی است و می‌تواند به نئوپلازی داخل اپی‌تلیومی و در نهایت به سرطان مهاجم منجر شود. در یک سری از مطالعات، مردان آلوده به HIV از نظر شواهد دیس‌پلازی مقعدی تحت بررسی قرار گرفتند و معلوم شد که اسمیر پاپانیکولاو (پاپ) در ۸۰-۲۰٪ از آنها غیرطبیعی است. این تغییرات تمایل به پایدار ماندن دارند و به طور کلی تحت تأثیر ART قرار نمی‌گیرند و در نتیجه این احتمال مطرح شد که ممکن است تغییر شکل بعدی به یک وضعیت بدخیم‌تر رخ دهد. میزان موارد غیرطبیعی پاپ اسمیر دهانه‌ی رحم در زنانی که از سایر جهات سالم‌اند تقریباً ۵٪ است، ولی این میزان در زنان مبتلا به عفونت HIV ۶۰-۳۰٪ است و سرطان مهاجم دهانه‌ی رحم نیز در مجموعه‌ی بیماری‌های تعریف‌کننده AIDS قرار می‌گیرد. در حالی که تنها افزایش اندکی در تعداد قطعی موارد سرطان‌های دهانه‌ی رحم یا مقعد به عنوان پیامد عفونت HIV مشاهده شده

1- synergistic

2- Multicentric castleman's disease

گسترده در مراکز متعدد، در اوایل سال ۱۹۹۳ مجموعه‌ای از گزارشها منتشر شد که در مجموع نتیجه‌گیری‌های متعددی را امکان‌پذیر می‌کردند. لنفوسیتوپنی $CD4^+$ ایدیوپاتیک (ICL) سندرم بسیار نادر است، و این براساس مطالعه اهداکنندگان خون و همگروه‌های مردان هم‌جنس‌باز سرم منفی از نظر HIV معلوم شده است. مواردی از این دست در اوایل سال ۱۹۸۳ به وضوح شناسایی شده بودند. تعریف ICL براساس تعداد سلول‌های $CD4^+$ T، با زمان سهولت دسترسی به آزمایش سلول‌های $CD4^+$ T در بیماران مشکوک به سرکوب ایمنی، مقارن شد. گرچه برخی از بیماران مبتلا به ICL، به دلیل نقص ایمنی، به بعضی از بیماری‌های فرصت‌طلب (مخصوصاً کریپتوکوکوز، عفونت با مایکوباکتری‌های غیرتوبرکلوز و بیماری HPV) که در افراد آلوده به HIV مشاهده می‌شود دچار می‌شوند. تقریباً ۱۰٪ بیماران ممکن است یک بیماری خود ایمن را نشان دهند. این سندرم از لحاظ مردم‌شناختی، بالینی، و ایمنولوژیک، با عفونت HIV و AIDS تفاوت دارد. کمتر از یک دوم موارد گزارش شده ICL دارای عوامل خطر ساز برای عفونت HIV بوده‌اند، و توزیع سنی و جغرافیایی آن بسیار گسترده است. این واقعیت که درصد قابل ملاحظه‌ای از اولین بیماران تشخیص داده شده دارای عوامل خطر ساز بوده‌اند احتمالاً بازتاب سوگیری در انتخاب است، چون پزشکی که از بیماران آلوده به HIV مراقبت می‌کنند سلول‌های $CD4^+$ T را به احتمال بیشتری پایش می‌کنند. تقریباً نیمی از بیماران را زنان تشکیل می‌دهند که این عدد در افراد آلوده به HIV در ایالات متحده، یک سوم موارد را شامل می‌شود. خیلی از بیماران مبتلا به ICL از نظر بالینی پایدار هستند و وضعیت بالینی آنها همانند دیگر بیماران آلوده به HIV که نقص شدید ایمنی دارند، به صورت پیشرونده بدتر نمی‌شود. حدود ۱۵٪ از بیماران مبتلا به ICL حتی بهبود خودبخودی لنفوسیتوپنی سلول‌های $CD4^+$ T را تجربه کرده‌اند. ناهنجاری‌های ایمنولوژیک در ICL با آنچه که در عفونت HIV مشاهده می‌شود تا حدودی متفاوت است. در بیماران مبتلا به ICL غالباً فعالیت سلول‌های $CD4^+$ T افزایش یافته و تعداد سلول‌های $CD8^+$ T و سلول‌های B کاهش می‌یابند. به علاوه، سطح ایمونوگلوبولین‌ها در بیماران مبتلا به ICL، یا طبیعی است و یا به طور شایع‌تری کاهش یافته است، در حالیکه در افراد مبتلا به عفونت HIV معمولاً هیپرگاماگلوبولینمی وجود دارد. مطالعات ویروس‌شناسی این بیماران هیچ گونه نشانه‌ای از HIV-1، HIV-2، HTLV-1، یا

است، در صورتی که کسی این آمار را در مردان و زنان آلوده و غیرآلوده به HIV مقایسه کند، احتمال خطر ابتلا به این بیماری‌ها در افراد آلوده به HIV ۱۰ تا ۱۰۰ برابر خواهد بود. مع‌هذا با توجه به این میزان بالای دیس‌پلازی و خطرات نسبی سرطان دهانه رحم و مقعد، معاینه جامع و دقیق ژنیکولوژی و رکتوم، از جمله پاپ اسمیر، در ارزیابی اولیه تمام بیماران مبتلا به عفونت HIV و ۶ ماه پس از آن توصیه می‌شود. اگر نتیجه هر دوی این معاینات منفی باشد، باید بیمار را با ارزیابی‌های سالانه پی‌گیری کرد. اگر پاپ اسمیر اولیه یا تکرار آن شواهدی از التهاب شدید همراه با تغییرات واکنشی سنگفرشی را نشان دهند، باید پاپ اسمیر را سه ماه بعد تکرار کرد. اگر در هر زمانی پاپ اسمیر شواهد ضایعات سنگفرشی داخل اپی‌تلیومی را نشان دهد، معاینه با کولیوسکوپ و تهیه بیوپسی برحسب لزوم ضروری است. میزان بقای ۲ ساله‌ی افراد آلوده به HIV که مبتلا به سرطان مهاجم دهانه‌ی رحم هستند ۶۴٪ می‌باشد که این عدد در افراد غیرآلوده به HIV ۷۹٪ است. HPV می‌تواند علاوه بر ضایعات مقعد و دهانه‌ی رحم، باعث بروز سرطان‌های سر و گردن نیز بشود. در یک مطالعه بر روی مردان هم‌جنس‌باز، ۲۵ درصدشان مبتلا به HPV دهانی بودند؛ ژنوتیپ‌های با ریسک بالا از HPV در مردان آلوده به HIV سه برابر شایع‌تر می‌باشند. HPV ۱۶، ۱۸ و ۱۶ شایع‌ترین ژنوتیپ‌های HPV در جمعیت عمومی می‌باشند و نیز ژنوتیپ‌هایی هستند که براساس آنها واکسن‌های فعلی HPV ساخته می‌شود. اما در مورد جمعیت آلوده به HIV سایر ژنوتیپ‌ها مثل ۵۳ و ۵۸ نیز غالب هستند. این حقیقت باعث بروز نگرانی در مورد فایده‌ی واکسن‌های معمول HPV در افراد آلوده به HIV شده است. با این حال، توصیه می‌شود که بیماران مبتلا به HIV علیه HPV واکسینه شوند.

لنفوسیتوپنی ایدیوپاتیک سلول‌های $CD4^+$ T

در سال ۱۹۹۲ سندرمی شناسایی شد که وجه مشخصه آن عبارت بود از کاهش مطلق تعداد سلول‌های $CD4^+$ T به کمتر از $300/\mu L$ یا به کمتر از ۲۰٪ از کل سلول‌های T که در حداقل ۲ بار اندازه‌گیری به فاصله حداقل ۶ هفته مشاهده شود؛ عدم وجود شواهد HIV-1، HIV-2، HTLV-1 یا HTLV-2 در آزمایشات؛ و فقدان هرگونه نقص ایمنی مشخص یا درمان مرتبط با کاهش سطح سلول‌های $CD4^+$ T. تا اواسط سال ۱۹۹۳ تقریباً ۱۰۰ بیمار از این دست توصیف شده بودند. پس از انجام تحقیقات

HTLV-2 یا هر ویروس دیگری که متمایل به سلول‌های تک هسته‌ای باشد را نشان نداده است. علاوه بر اینها هیچ مدرک اپیدمیولوژیکی نشان نمی‌دهد که یک میکروارگانیزم قابل سرایت در این بیماری دخیل باشد. موارد ICL به طور گسترده‌ای پراکنده‌اند و هیچ تجمعی در آنها دیده نمی‌شود. شریک‌های جنسی و افراد در تماس نزدیک با این بیماران که مورد مطالعه قرار گرفتند از لحاظ بالینی سالم بودند و از نظر سرولوژی، ایمنی، و ویروس‌شناسی برای HIV منفی بودند. ICL یک سندرم ناهمگون است و به احتمال زیاد هیچ علت مشترکی برای آن وجود ندارد. با این حال ممکن است در زیر گروه‌هایی از بیماران که در حال حاضر شناخته نشده‌اند علل مشترکی وجود داشته باشد.

بیمارانی که با نتایج آزمایشگاهی منطبق با ICL تظاهر می‌کنند باید از نظر بیماری‌های زمینه‌ای که ممکن است مسئول این نقص ایمنی باشند مورد بررسی قرار گیرند. اگر هیچ علت زمینه‌ای یافت نشود، هیچ درمان خاصی را نباید شروع کرد. با این حال اگر بیماری‌های فرصت‌طلب رخ دهند باید آنها را به نحو مقتضی درمان نمود (به مطالب پیشین توجه کنید). بسته به تعداد سلول‌های CD4+ T، بیماران باید درمان پیش‌گیرانه لازم برای عفونت‌های فرصت‌طلب شایع را دریافت کنند.

درمان

AIDS و اختلالات وابسته

اصول کلی تدابیر درمانی بیماران

دستورالعمل‌های CDC توصیه می‌کنند که آزمایش برای شناسایی عفونت HIV بخشی از مراقبت‌های بهداشتی معمول شود. همانند دیگر شاخص‌های آزمایشگاهی معمول، باید در مورد هدف این آزمایش نیز به بیمار آگاهی داده شود و در واقع به بیمار شانس کناره‌گیری از بیماری^۱ داده شود. با توجه به اینکه از ۱/۲ میلیون فردی که در ایالات متحده آلوده به HIV هستند، ۱۳ درصد از وضعیت خود آگاه نیستند، چنین برخوردی با هدف شناسایی افراد آلوده حیاتی به نظر می‌رسد. در شرایط تست روتین، اگرچه مشکل است، ولی مشاوره قبل از انجام آزمایش بخش مهمی از پروسه می‌باشد. صرف‌نظر از اینکه بیمار چه اندازه توان رویارویی با ناملایمات را داشته باشد، اطلاع از تشخیص عفونت HIV همواره یک رویداد مصیبت‌بار خواهد بود. بنابراین، پزشکان

جدول ۱۹-۲۰. ارزیابی ابتدایی بیمار مبتلا به عفونت HIV

شرح حال و معاینه فیزیکی
آزمایشات معمول شیمیایی و خون‌شناسی
ALT، AST، آلکالن فسفاتاز، بیلی‌روبین مستقیم و غیرمستقیم
آزمایش چربی و قند ناشتا
شمارش لنفوسیت‌های CD4+ T
سطح HIV-RNA در پلاسما
تست مقاومت HIV
غربالگری جهت HLA-B5701
آزمایش RPR یا تست VDRL
عیار آنتی‌بادی ضد توکوپلاسما
آنالیز ادرار
آزمون پوستی PPD یا آزمایش رهاسازی IFN- γ
معاینه خلاصه شده وضعیت روانی
آزمایشات سرولوژی برای هپاتیت A، هپاتیت B، و هپاتیت C
ایمن‌سازی با پلی ساکارید پنوموککی؛ آنفلوانزا؛ HPV در صورت لزوم
ایمن‌سازی با هپاتیت A و هپاتیت B اگر سرم منفی باشد
مشاوره در مورد سیر طبیعی و انتقال
کمک‌رسانی از طریق تماس با افراد دیگری که ممکن است آلوده شده باشند

توجه: ALT، آلانین آمینوترانسفراز؛ AST، آسپارات آمینوترانسفراز؛ PPD، مشتق پروتئینی خالص شده؛ RPR، رآزین پلاسما؛ سریع؛ VDRL آزمایشگاه تحقیق بیماری‌های مقاربتی.

باید در مورد واقعیت حساس باشند و در صورت امکان، مشاوره‌ی قبل از آزمایش را ترتیب دهند تا حداقل بیمار را در صورت مثبت بودن آزمایش تا حدودی آماده کنند. پس از تأیید تشخیص، مسئولین بهداشتی بایستی سریعاً حمایت‌های لازم را از فردی که به تازگی برای او HIV تشخیص داده شده، به عمل بیاورند و ART را آغاز نمایند. این سیستم حمایتی شامل فردی می‌شود که برای صحبت با بیمار تازه

جدول ۲۰-۲۰۲. منابع موجود در شبکه جهانی اینترنت در مورد بیماری HIV

اطلاعات HIV، یک پایگاه مربوط به اداره بهداشت و خدمات انسانی ایالات متحده، دستورالعمل‌های درمان HIV و AIDS را که به صورت فدرال تأیید شده‌اند ارائه می‌دهد؛ اطلاعات مربوط به کارآزمایی‌های بالینی با بودجه فدرال و بودجه شخصی و داده‌ها و نشریات CDC را ارائه می‌دهد	www.hivinfo.nih.gov
داده‌های اپیدمیولوژیک و اطلاعات پیشگیری روزآمد مربوط به CDC	www.cdcnprn.org
اختصارات: CDC، مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها.	

قادر به تصمیم‌گیری نباشد با وکیل و قیم بیمار مشورت کرد. در این رابطه توصیه می‌شود که تمام بیماران مبتلا به عفونت HIV، به خصوص آنهایی که سلول‌های CD4+ T کمتر از ۲۰۰/μL دارند، فرد مورد اعتمادی را معرفی کنند که توان وکالت آنها را در درازمدت داشته باشد و در صورت لزوم از طرف آنها تصمیمات طبی لازم را اتخاذ کند.

متعاقب تشخیص عفونت HIV، باید معاینات و مطالعات آزمایشگاهی متعددی را انجام داد که به تعیین وسعت بیماری کمک می‌کنند و معیارهای پایه‌ای برای ارجاعات بعدی فراهم می‌آورند (جدول ۱۹-۲۰۲). علاوه بر مطالعات معمول غربالگری شیمیایی، پروفایل لیپید ناشتا، آسپاراتات و آلانین آمینوترانسفراز، بیلی‌روبین توتال و مستقیم، گلوکز ناشتای سرم و پانل غربالگری هماتولوژی، پاپ‌اسمیر، آنالیز ادراری و رادیوگرافی قفسه سینه، همچنین باید تعداد سلول‌های CD4+ T، اندازه‌گیری سطح HIV-RNA، پلاسما، تست مقاومت HIV، آزمایش VDRL یا RPR، تعیین عیار آنتی‌بادی ضد توکسوپلازما و سرولوژی برای هپاتیت A، B و C نیز انجام شود. آزمایش PPD یا آزمایش رهاسازی IFN-γ باید انجام شود، و معاینه MMSE نیز باید انجام و نتیجه آن ثبت شود. تست حاملگی باید در زنانی که داروی افلویرنز برایشان تجویز شده است و

تشخیص داده شده وقت صرف کند و مطمئن شود که او از نظر عاطفی وضعیت پایداری دارد و آماده آغاز درمان است. بیشتر جوامع، مراکز حمایتی HIV دارند که در این شرایط سخت می‌توانند بسیار سودمند باشند.

درمان بیماران مبتلا به عفونت HIV، نه تنها به اطلاع دقیق و جامع از فرآیندهای مرضی احتمالی که ممکن است رخ دهند، و دانش به روز و تجربه از درمان با ART، بلکه به توانایی مقابله با مشکلات یک بیماری مزمن و بالقوه کشنده نیاز دارد. برای مقابله با طیف متغیر بیماری‌های مرتبط با HIV پزشک باید دانش جامعی در مورد بیماری‌های داخلی داشته باشد، که بیشتر آن‌ها شبیه نوعی پیری زودرس هستند. استفاده مناسب از درمان قوی ART و سایر مداخلات درمانی و پیش‌گیرانه، در ارائه بهترین فرصت‌های ممکن برای زندگی طولانی و سالم علی‌رغم وجود عفونت HIV به هر بیمار، از اهمیت بسیار بالایی برخوردار است. برخلاف اولین روزهای این همه‌گیری، تشخیص عفونت HIV ضرورتاً مساوی با یک بیماری کشنده نیست. علاوه بر مداخلات طبی، ارائه‌دهندگان مراقبت‌های بهداشتی موظف به انجام مشاوره‌های مناسب و آموزش‌های مربوط به این بیماری به عنوان بخشی از برنامه مراقبت‌های جامع برای تک‌تک بیماران هستند. بیماران باید درباره قابلیت سرایت این عفونت آموزش ببینند و نیز درباره این حقیقت که وقتی ارائه‌دهندگان مراقبت‌های بهداشتی سطوح ویروس را «غیرقابل تشخیص» ذکر می‌کنند، این فقط نشان‌دهنده حساسیت روش‌های سنجش مورد استفاده برای اندازه‌گیری ویروس است و به معنای وجود یا عدم وجود ویروس نیست. بیماران باید آگاه باشند که ویروس هنوز در تقریباً تمام بیمارانی که برای آنها تشخیص عفونت HIV داده شده وجود دارد و قادر به سرایت در غیاب ART مؤثر می‌باشد. بنابراین لازم است درباره رفتارهای جنسی و استفاده مشترک از سوزن‌های تزریق و سایر رفتارهایی که در مصرف داروهای غیرقانونی دارند، توضیحات کافی و واضح داده شود. پزشکان مسئول درمان باید از آخرین داروهای موجود برای بیماران مبتلا به عفونت HIV آگاه باشند و همچنین باید بیماران را درباره سیر طبیعی بیماری‌شان آموزش دهند و به ترس‌ها و نگرانی‌های آنها گوش فرادهند و نسبت به آن حساس باشند. همانند سایر بیماری‌ها، برای اتخاذ تصمیمات درمانی باید حتی‌الامکان با خود بیمار و در صورتی که بیمار

تست HLA-B5701 در تمام بیمارانی که قرار است داروی اباکاویر مصرف کنند، صورت گیرند. ایمن‌سازی بیماران با پلی‌ساکارید پنوموککی، تزریق سالانه واکسن آنفلوآنزا و اگر برای ویروس‌های HPV، هپاتیت A و B سرم منفی باشند، با واکسن این ویروس‌ها لازم است. وضعیت عفونت هپاتیت C را باید معلوم کرد. علاوه بر اینها، ارائه مشاوره به بیماران درباره رفتارهای جنسی و استفاده مشترک از سوزنهای تزریق لازم است، و همچنین مشاوره با کسانی که بیمار می‌داند یا مشکوک است که عفونت را به آنها منتقل کرده است نیز ضرورت دارد. پس از انجام این اقدامات پایه‌ای، باید راهکارهای درمان طبی کوتاه‌مدت و درازمدت را براساس جدیدترین اطلاعات موجود ارائه داد و در صورت کسب اطلاعات جدیدتر آنها را تعدیل کرد. عرصه طب HIV به سرعت در حال دگرگونی است و لذا مشکل می‌توان در این زمینه کاملاً به روز ماند. خوشبختانه مجموعه‌ای از پایگاههای بسیار خوب در اینترنت وجود دارند که مکرراً به روز می‌شوند و جدیدترین اطلاعات را در زمینه‌های مختلف، از جمله در رابطه با گزارش مجامع توافقی در مورد درمان، ارائه می‌کنند (جدول ۲۰-۲۰۲).

درمان ضد رتروویروسی

درمان ضد رتروویروسی ترکیبی (ART)، که به عنوان درمان ضد رتروویروسی بسیار فعال (HAART) نیز بیان می‌شود، شالوده درمان بیماران مبتلا به عفونت HIV است و باید در اسرع وقت به دنبال تشخیص عفونت HIV، آغاز گردد. یک استثنا در مورد آغاز سریع ART در شرایط مننژیت TB یا کریپتوکوکی است که چندین هفته درمان ضد میکروبی مخصوص قبل از آغاز ART ممکن است خطر IRIS شدید را کاهش دهد. پس از شروع استفاده گسترده از درمان ART در ایالات متحده در سالهای ۱۹۹۵ تا ۱۹۹۶، میزان بروز اکثر اختلالات تعریف‌کننده AIDS کاهش چشمگیری پیدا کرده است (شکل ۳۴-۲۰۲). سرکوب همانندسازی HIV در افزایش طول عمر و در بهبود کیفیت زندگی بیماران مبتلا به عفونت HIV و همچنین در کاهش خطر انتقال HIV به دیگران نقش بسیار مهمی دارد. سرکوب کافی همانندسازی ویروس نیاز به پایبندی شدید به رژیم‌های داروهای ضد رتروویروسی نسخه شده دارد. این امر از طریق هم ترکیبی داروهای ضد رتروویروسی و

رژیم‌های یک بار در روز و ماهانه تسهیل می‌شود. متأسفانه در حال حاضر بسیاری از مهم‌ترین پرسشهای مربوط به درمان بیماری HIV پاسخ مشخصی ندارند. در بین تصمیماتی که نیاز است در زمینه تجویز ART اتخاذ شوند می‌توان به این موارد اشاره کرد: بهترین رژیم اولیه کدام است، چه موقع باید یک رژیم مفروض را تغییر داد، و هنگامی که تغییری را انجام می‌دهیم آن را به چه چیزی باید تغییر دهیم. پزشک و بیمار باید براساس بهترین داده‌های موجود به یک برنامه مورد توافق دوطرف دست پیدا کنند. در تلاش برای تسهیل این فرآیند، اداره بهداشت و خدمات انسانی ایالات متحده مجموعه‌ای از دستورالعمل‌ها را در اینترنت منتشر کرده است (<https://clinicalirfo.hiv.gov/en/guidelines>) که مکرراً به روز می‌شوند، نظیر «دستورالعمل‌هایی برای استفاده از داروهای ضد رتروویروسی برای بزرگسالان و نوجوانان آلوده به HIV» و «دستورالعمل‌هایی برای پیشگیری از عفونت‌های فرصت طلب در افراد آلوده به ویروس نقص ایمنی انسانی». در حال حاضر شبکه گسترده‌ای از کارآزمایی‌های بالینی، که هم محققین بالینی و هم وکلای بیماران در آنها دخالت دارند، در جریان است که برای بهبود رویکردهای درمانی تلاش می‌کند. گروههای متشکل از نمایندگان دانشگاه‌ها، صنایع، بنیادهای مستقل و دولت فدرال، در فرآیند ساخت و ابداع داروها، که شامل مجموعه بسیار متنوعی از کارآزمایی‌های بالینی است، دخالت دارند. به همین دلیل، درمانها و راهکارهای درمانی جدید به طور مداوم ابداع می‌شوند. قبل از صدور مجوز رسمی برای داروهای جدید غالباً می‌توان آنها را از طریق برنامه‌های دسترسی گسترده به دست آورد. با توجه به پیچیدگی این عرصه، برای اخذ تصمیمات مربوط به ART بهتر است با متخصصین مجرب مشورت شود.

داروهایی که در حال حاضر برای درمان عفونت HIV به عنوان بخشی از رژیم ترکیبی مجاز شمرده شده‌اند در چهار گروه جای می‌گیرند: آنهایی که آنزیم نسخه‌بردار معکوس ویروس را مهار می‌کنند (مهارکننده‌های نوکلئوتیدی و نوکلئوزیدی نسخه‌بردار معکوس، مهارکننده‌های غیرنوکلئوزیدی نسخه‌بردار معکوس)، آنهایی که آنزیم پروتئاز ویروس را مهار می‌کنند (مهارکننده‌های پروتئاز)، آنهایی که آنزیم اینتگرز ویروس را مهار می‌کنند



درمان عفونت HIV مجاز شمرده شدند. این داروها به عنوان بخشی از رژیم‌های ترکیبی برای درمان مذکور به کار می‌روند. لازم به تأکید است که هیچ یک از این داروها را نباید به تنهایی برای درمان عفونت HIV به کار برد که به خاطر سهولت نسبی در ایجاد مقاومت دارویی در این شرایط است. بنابراین هنگامی که لامی‌وودین، امتریستابین یا تنوفویر برای درمان عفونت هپاتیت B در زمینه عفونت HIV به کار می‌روند، باید مطمئن شد که بیمار داروی ضد رتروویروسی دیگری نیز دریافت می‌کند. به طور مشابه، زمانی که هر کدام از این سه دارو قطع گردند، باید برای شعله‌وری هپاتیت B در بیماران دچار عفونت همزمان، آگاه بود. مهارکننده‌های نسخه‌بردار معکوس، چرخه همانندسازی HIV را در مرحله سنتز DNA وابسته به RNA، یعنی مرحله نسخه‌برداری معکوس، مسدود می‌کنند. مهارکننده‌های غیرنوکلئوزیدی نسخه‌بردار معکوس برای آنزیم نسخه‌بردار معکوس HIV-1 کاملاً انتخابی هستند، ولی آنالوگ‌های نوکلئوزیدی و نوکلئوتیدی، علاوه بر موارد نسخه‌بردار معکوس HIV-1، طیف گسترده‌ای از آنزیم‌های DNA پلیماز را نیز مهار می‌کنند. به همین دلیل عوارض جانبی شدید در آنالوگ‌های نوکلئوزیدی بیشتر دیده می‌شوند و عبارت‌اند از آسیب میتوکندریایی که می‌تواند منجر به استئاتوز کبدی و اسیدوز لاکتیک شود و همچنین نوروپاتی محیطی و پانکراتیت. استفاده از آنالوگ‌های تیمیدین (زیدوودین و استاودودین) همراه با سندرمی است متشکل از هیپرلیپیدی، عدم تحمل گلوکز / مقاومت به انسولین، و توزیع مجدد چربی که غالباً سندرم لیپودیستروفي خوانده می‌شود (قبلاً و در قسمت بیماری‌های سیستم درون‌ریز و ناهنجاری‌های متابولیک تشریح شده است). به این دلایل، داروهای قدیمی‌تر در این گروه، زیدوودین، دیدانوزین، زالسیتابین، و استاودودین دیگر برای استفاده در ایالات متحده به دلیل پروفایل عوارض جانبی‌شان، توصیه نمی‌شوند. مهارکننده‌های نوکلئوزید و نوکلئوتید ترانس کریپتاز که برای استفاده در رژیم‌های ترکیبی براساس پانل DHHS در مورد استفاده از داروهای ضد رتروویروسی ترجیح داده می‌شوند عبارتند از: لامی‌وودین، امتریستابین، اباکاویر، تنوفویر دیزوپروکسیل و تنوفویر آلفنامید. با توجه

(مهارکننده‌های انتقال رشته منفی اینتگراز) و آنهایی که در ورود ویروس اختلال ایجاد می‌کنند (مهارکننده‌های اتصال، آنتاگونیست‌های CCR5؛ آنتاگونیست‌های CD4) (جدول ۲۰۲-۲۱، شکل ۴۶-۲۰۲). یک رژیم اولیه معمول شامل دو مهارکننده نوکلئوزید / نوکلئوتید ترانس کریپتاز معکوس (معمولاً یک دارو بر پایه تنوفویر یا اباکاویر + 3TC یا FTC) همراه با یک مهارکننده غیر نوکلئوزیدی ترانس کریپتاز معکوس، یک مهارکننده اینتگراز، یا یک مهارکننده پروتئاز تقویت شده با تقویت کننده‌های فارماکوکینتیک (ریتوناویر یا کویسیستات) می‌باشد. مطالعات اخیر نیز از رژیم دو دارویی دلویتگراویر^۱ به علاوه 3TC به عنوان درمان اولیه در بیماران منفی از نظر هپاتیت B با سطوح پایه HIV RNA زیر ۵۰۰۰۰ نسخه در هر میلی‌لیتر حمایت کرده‌اند. فرمولاسیون‌های ثابت دارویی متعددی که دو یا بیشتر از این داروهای ضد رتروویروسی را ترکیب می‌کنند مجوز گرفته‌اند (جدول ۲۰۲-۲۲). قبل از آغاز درمان و در هر زمانی که به علت شکست درمان، تغییری در درمان در نظر گرفته می‌شود، تست مقاومت دارویی باید انجام شود تا به انتخاب داروهای یک ترکیب کمک کند. خلاصه‌ای از جهش‌های مقاومت شناخته شده برای داروهای ضد رتروویروسی در شکل ۴۷-۲۰۲ آمده است.

در حالی که اکثر بیماران با عفونت HIV با HIV-1 آلوده خواهند شد، برخی بیماران خصوصاً آنهایی که ارتباط ایدمیولوژیک با آفریقای غربی دارند ممکن است با HIV-2 آلوده گردند. در حالی که اصول درمان مشابه افراد آلوده با HIV-1 می‌باشد، توجه به این نکته مهم است که مهارکننده‌های غیر نوکلئوزیدی ترانس کریپتاز معکوس یعنی enfuvirtide و fostemsavir علیه HIV-2 فعال نیستند و نباید به عنوان بخشی از رژیم‌های ART در افراد آلوده به HIV-2 به کار روند. مهارکننده‌های نسخه‌بردار معکوس که به وسیله FDA تأیید شده‌اند عبارت‌اند از آنالوگ‌های نوکلئوزیدی شامل زیدوودین، دیدانوزین، زالسیتابین، استاودودین، لامی‌وودین، اباکاویر، و امتریستابین؛ آنالوگ نوکلئوتیدی، تنوفویر دیزوپروکسیل و تنوفویر آلفنامید؛ و مهارکننده‌های غیرنوکلئوزیدی نسخه‌بردار معکوس شامل نویراپین، دلاویردین، افاویرنز، اتراویرین، ریلپی ویرین، ریلپی ویرین طولانی اثر، و دوراویرین (جدول ۲۰۲-۲۱). اینها نخستین دسته از داروهایی بودند که برای

جدول ۲۰۲-۲۱. داروهای ضد رتروویروسی که بیش از سایر داروها در درمان عفونت HIV استفاده می‌شوند.

DRUG	STATUS	INDICATION	DOSE IN COMBINATION	SUPPORTING DATA	TOXICITY
Nucleoside or Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors					
Zidovudine (AZT, azidothymidine, Retrovir, 3'-azido-3'-deoxythymidine)	Licensed	Treatment of HIV infection in combination with other antiretroviral agents	200 mg q8h or 300 mg bid	19 vs 1 death in original placebo-controlled trial in 281 patients with AIDS or ARC	Anemia, granulocytopenia, myopathy, lactic acidosis, hepatomegaly with steatosis, headache, nausea, nail pigmentation, lipid abnormalities, lipodystrophy, hyperglycemia
		Prevention of maternal-fetal HIV transmission		In pregnant women with CD4+ T-cell count $\geq 200/\mu\text{L}$, AZT PO beginning at weeks 14-34 of gestation plus IV drug during labor and delivery plus PO AZT to infant for 6 weeks decreased transmission of HIV by 67.5% (from 25.5% to 8.3%); $n = 363$	
Lamivudine (EpiVir, 2'-3'-dideoxy-3'-thiacytidine, 3TC)	Licensed	In combination with other antiretroviral agents for the treatment of HIV infection	150 mg bid 300 mg qd	In combination with AZT superior to AZT alone with respect to changes in CD4+ T-cell counts in 495 patients who were zidovudine-naïve and 477 patients who were zidovudine-experienced; overall CD4+ T-cell counts for the zidovudine group were at baseline by 24 weeks, while in the group treated with zidovudine plus lamivudine, they were 10-50 cells/ μL above baseline; 54% decrease in progression to AIDS/death compared with AZT alone	Flare of hepatitis in HBV-co-infected patients who discontinue drug
Emtricitabine (FTC, Emtriva)	Licensed	In combination with other antiretroviral agents for the treatment of HIV infection	200 mg qd	Comparable to lamivudine in combination with stavudine and nevirapine/efavirenz	Hepatotoxicity in HBV-co-infected patients who discontinue drug, skin discoloration
Abacavir (Ziagen)	Licensed	For treatment of HIV infection in combination with other antiretroviral agents	300 mg bid	Abacavir + AZT + 3TC equivalent to indinavir + AZT + 3TC with regard to viral load suppression ($\sim 60\%$ in each group with < 400 HIV RNA copies/mL plasma) and CD4+ T-cell increase ($\sim 100/\mu\text{L}$ in each group) at 24 weeks	Hypersensitivity reaction in HLA-B*57:01+ individuals (can be fatal); fever, rash, nausea, vomiting, malaise or fatigue, and loss of appetite
Tenofovir disoproxil fumarate (Viread)	Licensed	For use in combination with other antiretroviral agents when treatment is indicated	300 mg qd	Reduction of ~ 0.6 log in HIV-1 RNA levels when added to background regimen in treatment-experienced patients	Renal, osteomalacia, flare of hepatitis in HBV-co-infected patients who discontinue drug
Tenofovir alafenamide (Vemlidy)	Licensed	In combination with emtricitabine and other antiretroviral agents for treatment of HIV-1 infection	25 mg qd	92% of patients treated in combination with emtricitabine, elvitegravir, and cobicistat had HIV-1 RNA levels < 50 copies/mL	Nausea, less renal toxicity than tenofovir disoproxil fumarate
Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors					
Nevirapine (Viramune)	Licensed	In combination with other antiretroviral agents for treatment of progressive HIV infection	200 mg/d \times 14 days then 200 mg bid or 400 mg extended release qd	Increase in CD4+ T-cell count, decrease in HIV RNA when used in combination with nucleosides	Skin rash, hepatotoxicity
Efavirenz (Sustiva)	Licensed	For treatment of HIV infection in combination with other antiretroviral agents	600 mg qhs	Efavirenz + AZT + 3TC comparable to indinavir + AZT + 3TC with regard to viral load suppression (a higher percentage of the efavirenz group achieved viral load < 50 copies/mL, but the discontinuation rate in the indinavir group was unexpectedly high, accounting for most treatment "failures"); CD4 cell increase ($\sim 140/\mu\text{L}$ in each group) at 24 weeks	Rash, dysphonia, elevated liver function tests, drowsiness, abnormal dreams, depression, lipid abnormalities, potentially teratogenic
Etravirine (Intelence)	Licensed	In combination with other antiretroviral agents in treatment-experienced patients whose HIV is resistant to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors and other antiretroviral medications	200 mg bid	Higher rates of HIV RNA suppression to < 50 copies/mL (56% vs 39%); greater increases in CD4+ T-cell count (89 vs 64 cells) compared to placebo when given in combination with an optimized background regimen	Rash, nausea, hypersensitivity reactions

جدول ۲۱-۲۲. داروهای ضد رتروویروسی که بیش از سایر داروها در درمان عفونت HIV استفاده می‌شوند. (ادامه)

TABLE 202-21 Antiretroviral Drugs Most Commonly Used in the Treatment of HIV Infection (Continued)

DRUG	STATUS	INDICATION	DOSE IN COMBINATION	SUPPORTING DATA	TOXICITY
Rilpivirine (Edurant)	Licensed	In combination with other drugs in previously untreated patients when treatment is indicated.	25 mg qd	Noninferior to efavirenz with respect to suppression at week 48 in 1368 treatment-naïve individuals, except in patients with pretherapy HIV RNA levels >100,000 where it was inferior	Nausea, dizziness, somnolence, vertigo, less CNS toxicity and rash than efavirenz
Protease Inhibitors					
Ritonavir (Norvir)	Licensed	In combination with other antiretroviral agents for treatment of HIV infection when treatment is warranted	600 mg bid (also used in lower doses as pharmacokinetic booster)	Reduction in the cumulative incidence of clinical progression or death from 34% to 17% in patients with CD4+ T-cell count <100/ μ L treated for a median of 6 months	Nausea, abdominal pain, hyperglycemia, fat redistribution, lipid abnormalities, may alter levels of many other drugs, paresthesias, hepatitis
Atazanavir (Reyataz)	Licensed	For treatment of HIV infection in combination with other antiretroviral agents	400 mg qd or 300 mg qd + ritonavir 100 mg qd when given with efavirenz	Comparable to efavirenz when given in combination with AZT + 3TC in a study of 810 treatment-naïve patients; comparable to nevirapine when given in combination with stavudine + 3TC in a study of 467 treatment-naïve patients	Hyperbilirubinemia, PR prolongation, nausea, vomiting, hyperglycemia, fat maldistribution, rash, transaminase elevations, renal stones
Darunavir (Prezista)	Licensed	In combination with 100 mg ritonavir for combination therapy in treatment-experienced adults	600 mg + 100 mg ritonavir twice daily with food	At 24 weeks, patients with prior extensive exposure to antiretrovirals treated with a new combination including darunavir showed a -1.89-log change in HIV RNA levels and a 92-cell increase in CD4+ T cells compared with -0.48 log and 17 cells in the control arm	Diarrhea, nausea, headache, skin rash, hepatotoxicity, hyperlipidemia, hyperglycemia
Entry Inhibitors					
Enfuvirtide (Fuzeon)	Licensed	In combination with other agents in treatment-experienced patients with evidence of HIV-1 replication despite ongoing antiretroviral therapy	90 mg SC bid	In treatment of experienced patients, superior to placebo when added to new optimized background (37% vs 16% with <400 HIV RNA copies/mL at 24 weeks; +71 vs +35 CD4+ T cells at 24 weeks)	Local injection reactions, hypersensitivity reactions, increased rate of bacterial pneumonia
Maraviroc (Selzentry)	Licensed	In combination with other antiretroviral agents in adults infected with only CCR5-tropic HIV-1	150–600 mg bid depending on concomitant medications (see text)	At 24 weeks, among 635 patients with CCR5-tropic virus and HIV-1 RNA >5000 copies/mL despite at least 6 months of prior therapy with at least 1 agent from 3 of the 4 antiretroviral drug classes, 61% of patients randomized to maraviroc achieved HIV RNA levels <400 copies/mL compared with 28% of patients randomized to placebo	Hepatotoxicity, nasopharyngitis, fever, cough, rash, abdominal pain, dizziness, musculoskeletal symptoms
Ibalizumab (Trogarzo)	Licensed	In combination with other antiretroviral agents in patients with multidrug-resistant HIV-1	Single loading dose of 2000 mg followed by a maintenance dose of 800 mg every 2 weeks	At 25 weeks, 50% of patients with multi-drug resistant HIV-1 with HIV-1 RNA >1000 copies/mL treated with an optimized background of 1 active drug and ibalizumab achieved HIV RNA levels <200 copies/mL	Rash, diarrhea, nausea
Integrase Inhibitor					
Raltegravir (Isentress)	Licensed	In combination with other antiretroviral agents	400 mg bid	At 24 weeks, among 436 patients with 3-class drug resistance, 76% of patients randomized to receive raltegravir achieved HIV RNA levels <400 copies/mL compared with 41% of patients randomized to receive placebo	Nausea, headache, diarrhea, CPK elevation, muscle weakness, rhabdomyolysis
Elvitegravir (Available only in combination with cobicistat, tenofovir, and emtricitabine (Stribild))	Licensed	Fixed-dose combination	1 tablet daily	Noninferior to raltegravir or atazanavir/ritonavir in treatment-experienced patients.	Diarrhea, nausea, upper respiratory infections, headache
Dolutegravir (Tivicay)	Licensed	In combination with other antiretroviral agents	50 mg daily for treatment-naïve patients 50 mg twice daily for treatment-experienced patients or those also receiving efavirenz or rilpivirine	Noninferior to raltegravir, superior to efavirenz or darunavir/ritonavir	Insomnia, headache, hypersensitivity reactions, hepatotoxicity
Bictegravir (Available only in combination with tenofovir alafenamide and emtricitabine (Biktarvy))	Licensed	For treatment of HIV infection in adults	50 mg bictegravir/25 mg tenofovir alafenamide/200 mg emtricitabine qd	Noninferior to dolutegravir/tenofovir/emtricitabine and non-inferior to dolutegravir/abacavir/lamivudine	Nausea, diarrhea, headache

جدول ۲۰۲-۲۱. داروهای ضد رتروویروسی که بیش از سایر داروها در درمان عفونت HIV استفاده می‌شوند. (ادامه)

DRUG	STATUS	INDICATION	DOSE IN COMBINATION	SUPPORTING DATA	TOXICITY
Cabotegravir (Vocabria)	Licensed	In combination with rilpivirine for treatment of HIV infection in adults	Oral lead-in of 30 mg + 25 mg rilpivirine for 1 month; followed by an initial injection of 600 mg (3 mL) IM + 900 mg (3 mL) rilpivirine IM; followed by monthly injections of 400 mg (2 mL) IM + 600 mg (2 mL) rilpivirine IM	Noninferior to abacavir/dolutegravir/lamivudine or dolutegravir + 2 nucleoside/tide reverse transcriptase inhibitors Noninferior to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor + 2 nucleoside/tide reverse transcriptase inhibitors or a protease inhibitor + 2 nucleoside/tide reverse transcriptase inhibitors or an integrase inhibitor and 2 nucleoside/tide reverse transcriptase inhibitors	Injection site reactions

*Initial trade names are provided. Generic forms may be available.

Abbreviations: ARC, AIDS-related complex; NRTIs, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors.

دیزوپروکسیل) یا بالای ۳۰ (تنوفویر آلفانامید) براساس پانل DHHS در مورد استفاده از داروهای ضد رتروویروسی می‌باشد.

مهارکننده‌های انتقال رشته اینتگراز از طریق مهار عملکرد آنزیم اینتگراز HIV و به دنبال آن پیشگیری از تلفیق پروویروس‌های HIV با ژنوم سلول میزبان، عمل می‌کنند. این داروها از جمله‌ی قوی‌ترین و بی‌خطرترین داروهای ضد رتروویروسی می‌باشند، و به وفور به عنوان بخشی از رژیم‌های ترکیبی اولیه استفاده می‌شوند. پنج مورد از مهارکننده‌های اینتگراز تأیید شده‌اند که عبارت‌اند از رالتگراویر، کابوتگراویر، الویتگراویر، دلویتگراویر و بیکتگراویر. کابوتگراویر یک مهارکننده اینتگراز است که در ترکیب بار ریلی ویرین به صورت تزریق ماهانه تجویز می‌شود. قبل از آغاز تزریقات ماهانه، بیماران باید در ابتدا با ترکیبات خوراکی دو دارو درمان شوند تا اطمینان از تحمل‌پذیری دارو به دست آید. الویتگراویر همیشه در ترکیب با کوبی‌سیستات داده می‌شود که غلظت الویتگراویر را افزایش می‌دهد. همچنین کوبی‌سیستات ترشح توبولار کراتینین را مهار می‌کند که منجر به افزایش کراتینین می‌شود و در بیمارانی با کلیرانس تخمینی کراتینین $> 70 \text{ mL/min}$ توصیه نمی‌شود. دلویتگراویر با افزایش اندک (0.2 در مقابل 0.1 درصد) در بروز نقایص لوله عصبی در شیرخواران در معرض با دلویتگراویر در زمان لقاح، مرتبط است. بیکتگراویر تنها در ترکیب با تنوفویر آلفانامید و امتریسیتابین موجود است. رژیم‌های حاوی مهارکننده اینتگراز زمانی که به عنوان بخشی از ART آغازین به کار می‌روند با افزایش وزن بیشتری نسبت به رژیم‌های حاوی مهارکننده غیر نوکلئوزیدی ترانس کریپتاز معکوس یا مهارکننده پروتئاز همراه هستند.

به سمیت کلیوی تنوفویر دیزوپروکسیل، این دارو باید در بیماران با کلیرانس کراتینین (CrCl) بالای 70 محدودیت مصرف داشته باشد در حالی که تنوفویر آلفانامید باید معمولاً در بیماران با CrCl بالای 30 محدود شود. مهارکننده‌های غیر نوکلئوزیدی ترانس کریپتاز معکوس که ترجیح داده می‌شوند عبارت‌اند از افاویرنز، ریلی ویرین، و دوراویرین. این نکته مهم است که ریلی ویرین برای درمان فقط در بیمارانی که ART دریافت نکرده‌اند و سطوح HIV RNA کمتر از 100000 نسخه در میلی‌لیتر دارند تأیید شده است و در بیمارانی که مهارکننده‌های پمپ پروتون دریافت می‌کنند، منع مصرف دارد.

مهارکننده‌های پروتئاز HIV-1 (ساکویناویر، ایندیناویر، ریتوناویر، نلفی‌ناویر، آمپرناویر، لوپیناویر / ریتوناویر، آتازاناویر، فوسامپرناویر، تیپراناویر، داروناویر، آتازاناویر / کوبیسیستات، و داروناویر / کوبیسیستات) بخش مهمی از کلیه‌ی امکانات پزشکی علیه رتروویروس‌ها هستند. ریتوناویر علاوه بر داشتن ویژگی‌های ضد ویروسی، به عنوان تقویت‌کننده‌ی فارماکوکینتیک استفاده می‌شود و علت آن، تمایل بالای آن به ایزوفرم‌های مختلف سیتوکروم P450 ($3A4$ و $2D6$) و در نتیجه افزایش غلظت پلاسمایی داروهایی است که همزمان تجویز شده و با این راه‌ها متابولیزه می‌شوند. مانند مهارکننده‌های رونویسی معکوس، مقاومت به مهارکننده‌های پروتئاز در صورت منوترایی افزایش سریعی دارد، بنابراین این داروها باید تنها به عنوان بخشی از رژیم‌های درمانی ترکیبی استفاده شوند. داروناویر تقویت شده با ریتوناویر در ترکیب با امتریسیتابین و تنوفویر (دیزوپروکسیل یا آلفانامید) براساس کارایی بهتر و پروفایل عارضه جانبی، روش مهارکننده پروتئاز ترجیحی برای آغاز درمان در بیماران با CrCl بالای 70 (تنوفویر

The image displays the chemical structures of nine nucleoside analogs, arranged in two rows. Each structure is accompanied by its name below it.

- Zidovudine**: A pyrimidine nucleoside with a 2'-azido group and a 3'-hydroxymethyl group.
- Didanosine**: A pyrimidine nucleoside with a 2'-hydroxyl group and a 3'-hydroxymethyl group.
- Zalcitabine**: A pyrimidine nucleoside with a 2'-amino group and a 3'-hydroxymethyl group.
- Abacavir**: A pyrimidine nucleoside with a 2'-amino group and a 3'-hydroxymethyl group.
- Tenolovir alafenamide**: A complex nucleoside analog with a pyrimidine base, a 2'-phosphonate group, and a 3'-hydroxymethyl group.
- Stavudine**: A pyrimidine nucleoside with a 2'-hydroxyl group and a 3'-hydroxymethyl group.
- Lamivudine**: A pyrimidine nucleoside with a 2'-amino group and a 3'-hydroxymethyl group.
- Emtricitabine**: A pyrimidine nucleoside with a 2'-amino group and a 3'-hydroxymethyl group.
- Tenolovir disoproxil fumarate**: A complex nucleoside analog with a pyrimidine base, a 2'-phosphonate group, and a 3'-hydroxymethyl group.

The image displays the chemical structures of five HIV-1 protease inhibitors, arranged in two rows. Each structure is accompanied by its name below it.

- Delavirdine:** A pyrazoloquinoline derivative with a methanesulfonyl group ($\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}$) at position 6 and a methanesulfonyl group ($\text{CH}_3\text{SO}_2\text{OH}$) at position 2.
- Nevirapine:** A pyrimidine derivative with a methyl group at position 6, a cyclopropyl group at position 4, and a carbonyl group at position 2.
- Efavirenz:** A pyrazoloquinoline derivative with a chlorine atom at position 6, a trifluoromethyl group (CF_3) at position 4, and a cyclopropyl group at position 2.
- Etravirine:** A pyrazoloquinoline derivative with a methoxy group (CH_3O) at position 6, a bromine atom at position 4, and a cyano group (CN) at position 2.
- Rilpivirine:** A pyrazoloquinoline derivative with a methoxy group (CH_3O) at position 6, a cyano group (CN) at position 4, and a pyrazole ring at position 2.

Protease Inhibitors

Ritonavir

Nelfinavir mesylate

Lopinavir

Saquinavir mesylate

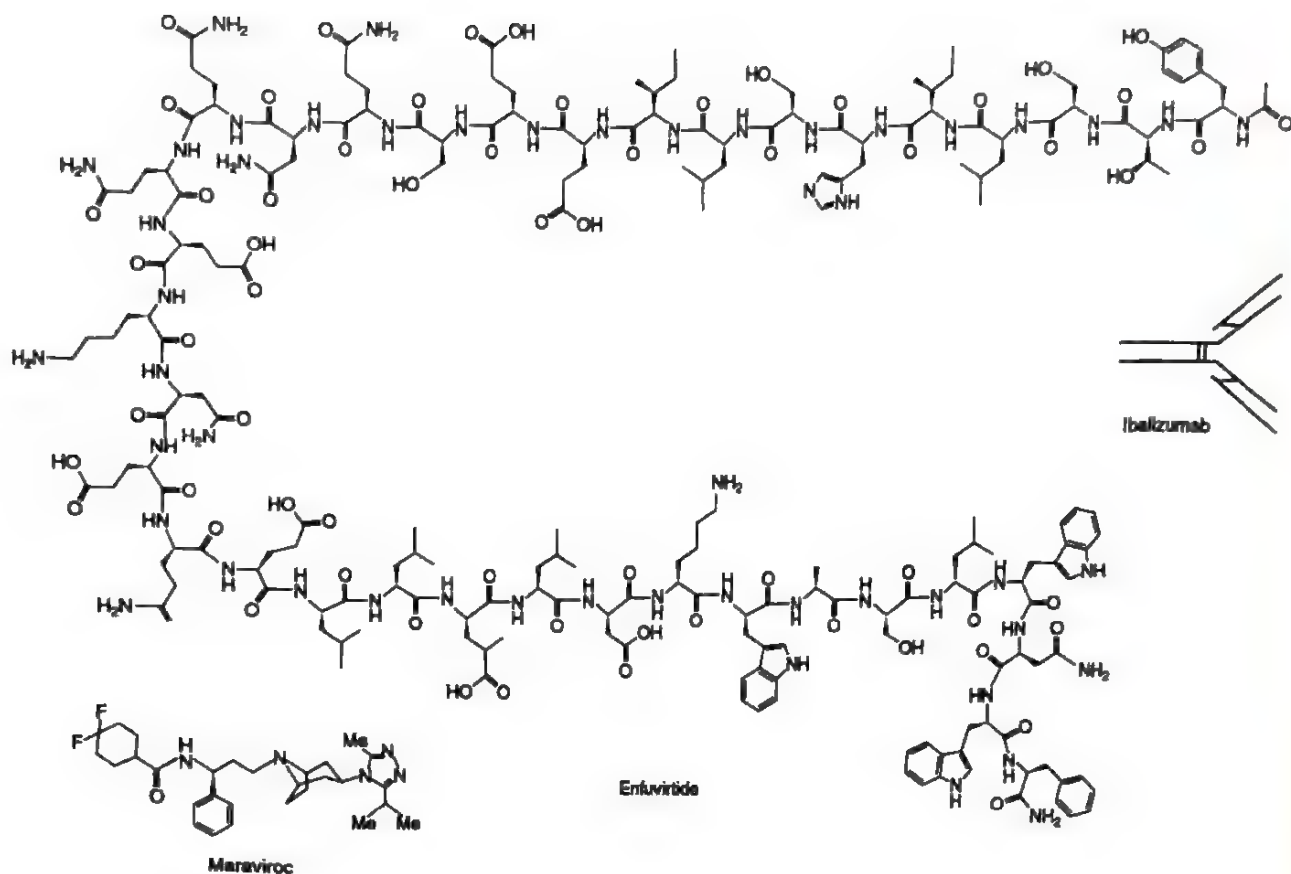
Indinavir sulfate

Amprenavir

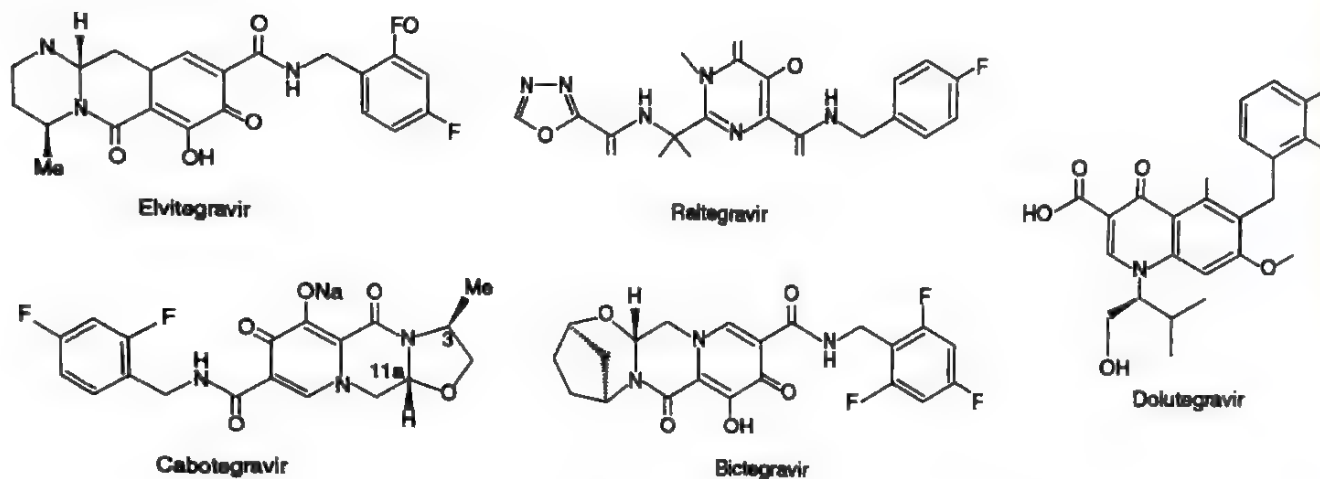
Atazanavir

Tenofovir

Darunavir



Integrase Inhibitors



شکل ۴۶-۲۰ ساختمان مولکولی داروهای ضد رتروویروسی (ادامه).

مجوز گرفتند. با توجه به اینکه ماراویروک فقط بر علیه ویروس‌های تروپیک - CCR5 مؤثر می‌باشند، باید زمانی که استفاده از این دارو مدنظر است، سنجش تمایل کورسپتور انجام گیرد.

مهارکننده‌های ورود^۱ از طریق تداخل در اتصال HIV به گیرنده آن یا به گیرنده کمکی آن یا از طریق تداخل در فرآیند ادغام^۲ عمل می‌کنند (به مطالب پیشین مراجعه کنید). اولین دارویی که در این دسته تأیید شد، مهارکننده ادغام انفویرتاید یا T-20 نام دارد. پس از آن ماراویروک که آنتاگونیست CCR5 است، تأیید شد. آنتی‌بادی مونوکلونال آنتی CD4 به نام ایبالیزوماب در ۲۰۱۸ و مولکول کوچک Fostemsavir در ۲۰۲۰

جدول ۲۳-۲۰۲. اصول درمان عفونت HIV

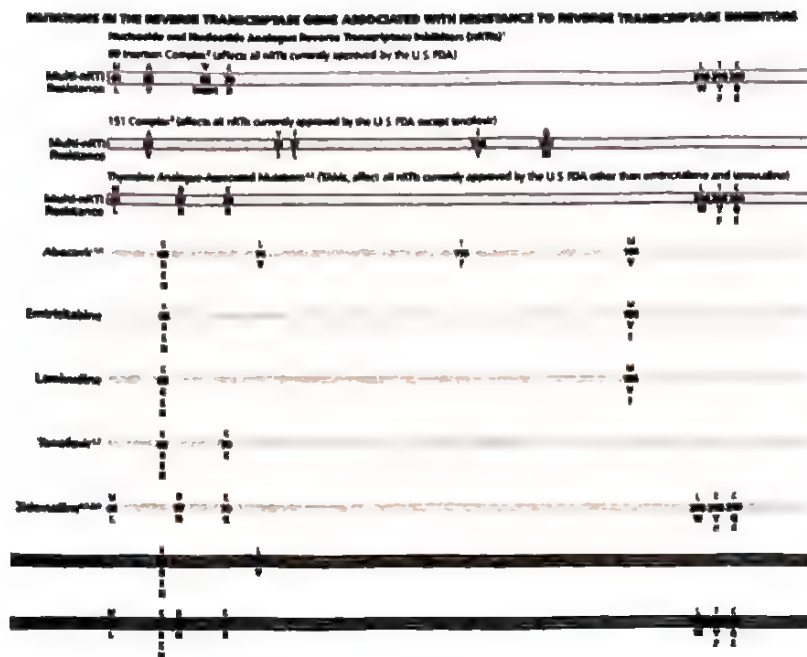
۱. همانندسازی مداوم HIV منجر به تخریب دستگاه ایمنی و پیشرفت به طرف AIDS و فعال شدن سیستم ایمنی می‌شود.
۲. سطح HIV-RNA در پلاسما نشان‌دهنده شدت همانندسازی HIV و میزان تخریب سلول‌های CD4+ T است. تعداد سلول‌های CD4+ T نشان‌دهنده سطح کنونی کفایت دستگاه ایمنی است.
۳. حداکثر سرکوب همانندسازی ویروس یکی از اهداف درمان است؛ هرچه سرکوب بیشتر باشد احتمال ظهور شبه‌گونه‌های ویروس مقاوم به دارو کمتر می‌شود.
۴. مؤثرترین راهکارهای درمانی عبارت‌اند از شروع همزمان ترکیبات داروهای مؤثر ضد HIV که بیمار قبلاً با آنها درمان نشده باشد و همچنین دارای مقاومت متقابل با داروهای ضد رتروویروسی که بیمار قبلاً دریافت می‌کرده است نباشند.
۵. داروهای ضد رتروویروسی به کار رفته در رژیم‌های ترکیبی باید برطبق زمان‌بندی و مقدار مطلوب آنها مصرف شوند.
۶. تعداد داروهای موجود محدود است. هرگونه تصمیم‌گیری در مورد درمان ضد رتروویروسی، تأثیر درازمدتی بر انتخابهای آینده بیمار خواهد داشت.
۷. صرف‌نظر از وضعیت حاملگی، زنان باید درمان مطلوب ضد رتروویروسی را دریافت کنند.
۸. اصول یکسانی در مورد کودکان و بزرگسالان به کار می‌روند. درمان کودکان آلوده به HIV شامل ملاحظات منحصربه‌فرد دارویی، ویروس‌شناختی، و ایمونولوژیک است.
۹. پذیرش و پیروی، بخش مهمی از اطمینان نسبت به حداکثر کارایی یک رژیم مفروض است، هرچه رژیم ساده‌تر باشد، پذیرش و پیروی بیمار از آن آسانتر خواهد بود.

به حداقل برسد، با این حال به طور متناقضی مشاهده شد که در بیمارانی که به صورت تصادفی درمان متناوب دارویی دریافت کرده‌اند میزان عوارض جدی افزایش یافته است. این مطلب بدان معناست که ممکن است بعضی از عوارض جدی "غیر ایدز" مثل حمله قلبی و سکته مغزی به همانندسازی ویروس HIV ربط داشته باشد. بنابراین، بیمارانی که درمان ART برایشان شروع می‌شود، باید روی درمان ART باقی بمانند مگر آنکه به دلیل سمیت دارویی منع مصرف پیدا کنند.

در حال حاضر دستورالعمل‌های مجمع اداره‌ی بهداشت و خدمات انسانی ایالات متحده پیشنهاد می‌کند که هر فرد با عفونت HIV با ART درمان شود و درمان به محض تشخیص شروع شود. درمان با کاهش پیشرفت بیماری در تمام مراحل عفونت HIV همراه بوده و منجر به کاهش خطر انتقال عفونت می‌شود. به علاوه، می‌توان برای افراد غیر آلوده، بلافاصله پس از یک مواجهه‌ی پرخطر با HIV یک دوره‌ی درمان ۶ هفته‌ای تجویز کرد. برای پروفیلاکسی پیش از مواجهه در افراد در معرض خطر بالا برای عفونت HIV نیز ترکیب تنوفوویر و امتریسیتابین نیز مجوز دارد، همان‌طور که فرمولاسیون قابل تزریق طولانی‌اثر کابوتگراویر که ممکن است حتی مؤثرتر باشد. در بیمارانی که هم‌زمان آلوده به HIV و یک عفونت فرصت‌طلب می‌باشند و شمارش CD4+ کمتر از ۵۰ سلول در میکرولیتر است، می‌توان شروع درمان ضد رتروویروسی را ۲-۴ هفته به تعویق انداخت و در این زمان درمان را بر عفونت فرصت‌طلب متمرکز کرد. این تأخیر ممکن است شدت هرگونه سندرم التهابی بازبایی ایمنی را از طریق کاهش بار آنتی‌ژنی عفونت فرصت‌طلب، تخفیف دهد. این به ویژه در بیمارانی با TB یا عفونت‌های کریپتوکوکی سیستم عصبی مرکزی درست است. با این حال در بیماران مبتلا به عفونت پیشرفته‌ی HIV ($CD4+ < 50/\mu l$) باید هر چه سریع‌تر ART را آغاز کرد.

پس از تصمیم‌گیری درباره شروع درمان، مسئول مراقبت‌های بهداشتی می‌بایست تعیین کند که چه داروهایی به عنوان اولین رژیم مصرف شوند. تصمیم‌گیری درباره انتخاب داروها نه فقط پاسخ فوری به درمان را تحت تأثیر قرار می‌دهد، بلکه بر انتخاب رژیم‌های درمانی در آینده نیز مؤثر است. رژیم اولیه معمولاً تا آنجایی که ویروس هنوز

می‌تواند از طریق رژیم‌های درمانی متناوب که برای به حداقل رساندن تماس با داروهای موردنظر طراحی شده‌اند



شکل ۴۷-۲۰۲ جانشینی‌های اسید آمینه‌ای که سبب مقاومت به داروهای ضد رتروویروسی می‌شوند. در مورد هر جزء اسید آمینه‌ای، حرف بالای ستون نشانه اسید آمینه همراه با نوع طبیعی ویروس است و حرف(های) زیر ستون، جانشینی‌هایی را که سبب مقاومت ویروس می‌شوند نشان می‌دهد. عدد، نشان‌دهنده موقعیت جهش در پروتئین است. جهش‌های انتخاب شده به وسیله مهارکننده‌های پروتئاز در جایگاه‌های تجزیه Gag ذکر نشده‌اند. HR1 اولین تکرار هفت‌گانه؛ NAMs جهش‌های مرتبط با nRTI؛ mRTI؛ مهارکننده نوکلئوزیدی نسخه‌بردار معکوس؛ NNRTI؛ مهارکننده غیرنوکلئوزیدی نسخه‌بردار معکوس؛ PI؛ مهارکننده پروتئاز. اختصارات اسیدهای آمینه: A، آلانین؛ C، سیستئین؛ D، آسپاراتات؛ E، گلوتامیک اسید؛ F، فنیل آلانین؛ G، گلیسین؛ H، هیستیدین؛ I، ایزولوسین؛ K، لیزین؛ L، لوسین؛ M، متیونین؛ N، آسپاراژین؛ P، پرولین؛ Q، گلوتامین؛ R، آرژنین؛ S، سرین؛ T، ترئونین؛ V، والین؛ W، تربیتوفان؛ Y، تیروزین.

دو ماه به سرعت به میزان حداقل یک لگاریتم (۱۰ برابر) کاهش پیدا کند و در نهایت به کمتر از ۵۰ نسخه در هر میلی‌لیتر در طول ۶ ماه برسد. در همین مدت می‌بایست افزایش تعداد سلول‌های CD4+ T تا ۱۰۰ تا ۱۵۰ در میکرولیتر رخ دهد که مخصوصاً در اولین ماه درمان بارز است. متعاقباً، باید انتظار داشت که تعداد سلول‌های CD4+ T به میزان ۵۰ تا ۱۰۰ سلول در سال افزایش یابند تا به تعداد طبیعی نزدیک شوند. بسیاری از بالینگران برآنند که شکست در دستیابی به این حد، نشان‌دهنده لزوم تغییر در درمان است. سایر علل تغییر درمان عبارت‌اند از کاهش مداوم و پایدار تعداد سلول‌های CD4+ T، افزایش پایدار مقادیر HIV RNA بیشتر از ۲۰۰ نسخه در میلی‌لیتر سرم، وخیم‌تر شدن وضعیت بالینی، یا سمیت دارویی (جدول ۲۵-۲۰۲). همان طور که در مورد درمان اولیه گفته شد، تغییر درمان می‌تواند اثرات پایداری بر انتخاب‌های درمانی در آینده داشته باشد. اگر تغییر درمان به دلیل شکست درمان قبلی انجام می‌شود (پیشرفت بالینی یا وخامت نتایج آزمایشگاهی)، باید

تحت هیچ فشار انتخابی برای ایجاد مقاومت دارویی قابل توجهی قرار نگرفته، مؤثرترین است. HIV قادر است به سرعت نسبت به هر عامل تک‌دارویی، مقاومت پیدا کند، بنابراین درمان باید به صورت ترکیبی از چند دارو باشد. به خاطر این مطلب که بیمار می‌تواند با ویروس‌هایی آلوده شود که جهش‌های مقاومت به دارویی را داشته باشند، توصیه شده است که قبل از شروع درمان، ژنوتیپ ویروسی را مشخص کرد تا بهترین انتخاب عوامل ضد رتروویروسی صورت گیرد. رژیم‌های ترکیبی که امروزه به عنوان درمان اولیه در هر بیمار بدون سابقه‌ی درمان پیشنهاد می‌شوند، در جدول ۲۴-۲۰۲ لیست شده‌اند. هنوز مشخص نیست که آیا بیماران بدون سابقه‌ی درمان با HIV RNA کمتر از ۵۰ کپی در میلی‌لیتر از ART سودی می‌برند یا خیر. در حالی که این افراد خطر کمتری برای پیشرفت بیماری در کوتاه‌مدت دارند، شواهدی از فعال‌سازی ایمنی دائمی دارند که ممکن است عوارض درازمدت داشته باشد. پس از شروع درمان می‌توان انتظار داشت که سطح پلاسمایی HIV-RNA ظرف یک تا

جدول ۲۴-۲۵. اندیکاسیون‌های تغییر درمان ضد رتروویروسی در بیماران مبتلا به عفونت HIV

کمتر از یک لگاریتم کاهش سطح HIV-RNA پلاسما تا ۴ هفته پس از شروع درمان افزایش قابل ملاحظه قابل تکرار (۳ برابر یا بیشتر) از حداقل سطح HIV-RNA پلاسما که نتوان آن را به عفونت همزمان، واکنش‌ناسیون، یا روش انجام آزمایش نسبت داد.

کاهش مداوم تعداد سلول‌های CD4+ T
و خامت بالینی
عوارض جانبی

a. به بیان کلی، یک تغییر باید شامل شروع حداقل دو دارو باشد که تصور می‌شود برای بیمار موردنظر مؤثر هستند. استثنای این قاعده زمانی است که تغییر به منظور رفع سمیت انجام شده باشد، که در این حالت جایگزینی فقط یک دارو صحیح خواهد بود.

تعیین ژنوتیپ یا فنوتیپ گونه‌های مختلف HIV آسیب‌پذیری آنها را نسبت به داروهای ضد رتروویروسی اندازه‌گیری کرد و با اندازه‌گیری سطح داروها، کافی بودن مقدار مصرف آنها را بررسی نمود. برای تعیین ژنوتیپ می‌توان از رژیم‌های تعیین توالی cDNA استفاده کرد. در روش‌های تعیین فنوتیپ به طور معمول، کارکرد آنزیم‌های ویروسی در حضور یا فقدان غلظت‌های مختلف از داروهای متفاوت اندازه‌گیری می‌شود و همچنین برای تعیین گرایش کمک‌گیرنده استفاده می‌شود. این روش‌ها عموماً شبه گونه‌هایی را که با فراوانی $\leq 10\%$ حضور دارند شناسایی می‌کنند. توالی‌یابی نسل بعدی^۱ امکان کشف شبه‌گونه‌ها را تا میزان‌های کمتر از ۱٪ هم فراهم می‌کند. به طور کلی تست سنجش مقاومت در رژیم‌های درمانی اولیه در شرایطی توصیه می‌شود که خطر سرایت ویروس مقاوم بالا باشد (همانند ایالات متحده و اروپا). این آزمون‌ها همچنین برای تعیین رژیم جدید برای بیمارانی که روی درمان قبلی دچار شکست ویروسی شده‌اند نیز انجام می‌شود. آزمایش مقاومت

جدول ۲۴-۲۵. رژیم‌های ترکیبی اولیه برای هر بیمار بدون سابقه‌ی درمان، فارغ از سطح RNA HIV یا شمار CD4

دلوتگراویر + تنوفویر* + امتریسیتابین**
رالتگراویر + تنوفویر* + امتریسیتابین**
بیگتگراویر + تنوفویر* + امتریسیتابین**
دلوتگراویر + آباکاویر + لامی‌وودین** (تنها برای موارد
HIV-B*5701 منفی)

الویتگراویر + کوپی‌سیستات + تنوفویر* + امتریسیتابین**
* تنوفویر آلفانامید و تنوفویر دیزوپروکسیل فومارات دو شکل تنوفویر هستند که توسط سازمان غذا و داروی آمریکا تأیید شده است. تنوفویر آلفانامید سمیت استخوانی و کلیوی کمتری دارد در حالی که تنوفویر دیزوپروکسیل فومارات با سطوح پایین‌تر لیپید مرتبط است.
** ممکن است به جای امتریسیتابین از لامی‌وودین استفاده کرد و برعکس.

تلاش کرد تا رژیم جدید لااقل دارای دو داروی فعال جدید باشد. این تصمیم‌گیری با انجام تست‌های سنجش مقاومت انجام می‌شود (مطالب بعدی را ملاحظه کنید). چنانچه تغییر درمان به دلیل سمیت دارویی است، جایگزینی ساده فقط یک دارو اقدام معقولی است. شایان تأکید است که هنگام تلاش برای از بین بردن سمیت دارویی، بهتر است تمام درمان تا مدتی قطع شود تا بتوان میان سمیت دارویی و پیشرفت بیماری افتراق قائل شد. نشانه‌های از بین رفتن سمیت دارویی معمولاً ظرف ۲-۱ هفته شروع می‌شوند. قبل از تغییر دادن رژیم درمانی به دلیل شکست درمان، باید اطمینان حاصل کرد که بیمار رژیم تجویز شده را رعایت می‌کرده است. مثل درمان اولیه، هرچه رژیم درمانی ساده‌تر باشد، پیروی از آن برای بیمار راحت‌تر خواهد بود. سطح HIV-RNA پلاسما باید طی ۲-۴ هفته بعد از آغاز ART یا به دنبال تغییر در رژیم هر ۴-۸ هفته تا زمانی که سطوح HIV RNA به زیر ۲۰۰ نسخه در هر میلی‌لیتر سرکوب شود، پایش شود و سپس هر ۳-۶ ماه طی درمان پایش ادامه یابد.

به منظور تعیین رژیم درمانی مطلوب به عنوان درمان اولیه یا در صورت شکست رژیم اولیه، می‌توان از طریق

مهارکننده‌های هیستون - داستیلاز هستند.

ویروس HIV و کارکنان مراکز مراقبت‌های بهداشتی

کارکنان مراکز مراقبت‌های بهداشتی، مخصوصاً آنهایی که با تعداد زیادی از بیماران آلوده به HIV سروکار دارند، با خطر اندک ولی قطعی ابتلا به عفونت HIV در نتیجه فعالیت‌های حرفه‌ای مواجه‌اند. (سرایت شغلی HIV: کارکنان مراکز بهداشتی، کارکنان آزمایشگاهی و شرایط مراکز بهداشتی^۱ را در بالا مطالعه کنید).

در ایالات متحده، ۵۸ عدد از کارکنان مراقبت‌های بهداشتی که جستجوی موردی آنها کامل شد، به دنبال تماس شغلی، به تبدیل سرمی اثبات شده از نظر HIV، دچار شدند. تنها یکی از اینها از سال ۱۹۹۹ گزارش شده است. حدود ۸۵٪ از مواجهه‌هایی که منجر به عفونت شده، به علت مواجهه پوستی (بریدگی یا سوراخ‌شدگی) با خون آلوده به HIV بوده است. علاوه بر این، حداقل ۱۵۰ مورد احتمالی دیگر از عفونت HIV کسب شده از راه شغل در میان کارکنان مراقبت‌های بهداشتی در ایالات متحده وجود داشته است. تعداد این کارکنان که واقعاً از راه تماس‌های شغلی دچار عفونت شده‌اند، مشخص نیست. در مجموع داده‌های حاصل از چند مطالعه بزرگ حاکی از آنند که خطر عفونت HIV پس از تماس از راه جلد با خون آلوده به HIV تقریباً ۰/۲۳٪ و پس از تماس از راه غشای مخاطی تقریباً ۰/۰۹٪ است. گرچه مواردی از سرایت HIV پس از تماس با پوست غیرسالم ثبت شده است، میانگین خطر سرایت از این راه دقیقاً اندازه‌گیری نشده است ولی کمتر از خطر تماس از راه غشای مخاطی برآورد می‌شود. خطر سرایت پس از تماس با مایعات یا بافت‌های غیر از خون آلوده به HIV نیز اندازه‌گیری نشده است ولی احتمالاً بسیار کمتر از خطر تماس با خون است. بررسی شیوع سرمی در میان ۳۴۲۰ جراح ارتوپد که ۷۵٪ از آنها در منطقه‌ای با شیوع نسبتاً بالای عفونت HIV کار می‌کردند و ۳۹٪ از آنها تماس از راه جلد با خون بیماران را ذکر می‌کردند و این تماس معمولاً ناشی از فرو رفتن تصادفی سوزن بخیه بود، نتوانست هیچ موردی از عفونت شغلی احتمالی را نشان دهد، و لذا می‌توان گفت که خطر عفونت با سوزن بخیه بسیار کمتر از خطر تماس با سوزن سرنگ جمع‌آوری خون (توخالی)^۲ است.

اکثر موارد تبدیل سرمی در کارکنان مراقبت‌های بهداشتی

مخصوصاً برای افتراق ویروس مقاوم به دارو از پذیرش ضعیف و عدم رعایت رژیم درمان توسط بیمار با ارزش است. با توجه به تبدیل سریع ویروس‌های مقاوم به انواع وحشی خود، توصیه می‌شود که آزمونهای سنجش مقاومت در وضعیت شکست دارویی در حالی که بیمار هنوز تحت درمان می‌باشد، انجام شود. اندازه‌گیری سطح دارو در پلاسما همچنین می‌تواند برای هدایت یک درمان خاص مورد استفاده قرار گیرد. ضریب مهاری، که به صورت حداقل سطح خونی تقسیم بر IC50 ویروس بیمار تعریف می‌شود، توسط برخی از متخصصین برای تعیین کفایت مقدار مصرف یک رژیم درمانی به کار می‌رود. علی‌رغم تلاش‌های بسیار و دریافت بهترین درمان‌های در دسترس، در این بیماران مقادیر بالای همانندسازی HIV ادامه می‌یابد. با این حال استفاده از درمان ضد رتروویروسی حتی با این که کاملاً سرکوب کننده نیست، برای این بیماران مفید است.

علاوه بر داروهای تأیید شده‌ای که قبلاً به آنها اشاره شد، تعداد زیادی از داروهای تجربی نیز به عنوان درمانهای احتمالی برای عفونت HIV در حال ارزیابی هستند. راهکارهای درمانی در حال ابداع هستند که عملاً در تمام مراحل چرخه همانندسازی ویروس و در تلاش جهت حذف مخزن سلول‌های آلوده جهت «علاج» عفونت HIV اختلال ایجاد می‌کنند (شکل ۳-۲۰۲). علاوه بر داروهای ضدویروسی که مستقیماً عمل می‌کنند، راهکارهای جدیدی به عنوان مکمل درمان ضد ویروسی در حال ابداع هستند که در کل به آنها «درمان‌های مبنی بر ایمنی» گفته می‌شود. برخی از داروهای ضد ویروسی که در کارآزمایی‌های بالینی اولیه در حال بررسی هستند عبارت‌اند از سایر آنالوگ‌های نوکلئوزیدی و نوکلئوتیدی، مهارکننده‌های پروتئاز، مهارکننده‌های ادغام، آنتاگونیست‌های گیرنده و کمک‌گیرنده، مهارکننده‌های اینتگرز، و راهکارهای جدید ضد ویروسی، شامل اسیدهای نوکلئیک ضد معنی^۱ و مهارکننده‌های بلوغ. برخی از درمانهای مبتنی بر ایمنی که در حال ارزیابی هستند عبارت‌اند از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، IFN- α ، پیوند مغز استخوان، انتقال انتخابی لنفوسیت‌های تعدیل شده ژنتیکی برای مقاومت در برابر عفونت یا تقویت ایمنی مختص HIV، ایمنی درمانی فعال به وسیله HIV غیرفعال شده یا اجزای آن، و IL-15 و IL-7. استراتژی‌هایی با هدف علاج، در حال بررسی نقش داروهای معکوس‌کننده‌ی تأخیر مانند

می‌کند و پیگیری دقیق پرسنل مواجه شده باید انجام شود که شامل مشاوره، تست HIV پایه و پیگیری، و پایش برای سمیت دارویی می‌باشد. پیگیری‌ها باید طی ۷۲ ساعت پس از مواجهه با HIV شروع شود و ممکن است ۴ ماه پس از مواجهه نتیجه‌گیری شود. برای مشاوره جهت درمان تماس‌های شغلی HIV و دیگر پاتوژن‌های خون‌زاد، پزشک می‌تواند با مرکز ملی پروفیلاکسی پس از تماس پزشکان (PEPline) از طریق ۱-۸۰۰-۴۴۸-۸۸۸ تماس بگیرد. این خدمات ۲۴ ساعته و مجانی می‌باشد (اطلاعات بیشتر در اینترنت در <http://www.nccc.ucsf.edu> در دسترس است). خدمات PEPline بخصوص در شرایط دشوار مانند مقاوم بودن سوش HIV یا باردار بودن پرسنل ممکن است کمک‌کننده باشد.

کارکنان مراقبت‌های بهداشتی برای به حداقل رساندن خطر سرایت شغلی HIV می‌توانند از دستورالعمل‌های CDC مربوط به ژوئن ۲۰۱۵ پیروی کنند، که شامل رعایت احتیاط‌های جهانی می‌شود و این گونه فرض می‌شود که خون و سایر مایعات بدن از تمامی بیماران بالقوه عفونی هستند. بنابراین، همواره باید احتیاطات کنترل عفونت را رعایت کرد: (۱) استفاده‌ی روتین از سد‌ها (مثل دستکش و/یا عینک) هنگام پیش‌بینی تماس با خون یا مایعات بدن، (۲) شستن سریع دست و دیگر سطوح پوستی پس از تماس با خون یا مایعات بدن، (۳) مراقبت در حین استفاده و به دورانداختن وسایل تیز پس از استفاده. برای اطلاعات بیش‌تر با CDC در 800-CDC-INFO (۲۳۲-۴۶۳۶) تماس بگیرید یا به www.cdc.gov/cdc-info/ مراجعه کنید. خطر ابتلا به عفونت HBV به دنبال آسیب ناشی از فرو رفتن سوزن از یک بیمار دارای آنتی‌ژن هپاتیت بسیار بیشتر از خطر ابتلا به عفونت HIV است (نگاه کنید به قسمت «سرایت»، در قبل). نمونه‌های متعددی از آسیب‌های ناشی از فرو رفتن سوزن وجود دارد که در آنها بیمار هم HBV و هم HIV مثبت بوده است و فرد مسئول مراقبت‌های بهداشتی فقط به عفونت HBV مبتلا شده است. به همین دلیل و با توجه به شیوع بالای عفونت HBV در افراد آلوده به HIV، توصیه می‌شود که تمام کارکنان مراقبت‌های بهداشتی که با بیماران آلوده به HIV سروکار دارند، با واکسن HBV ایمن‌سازی شوند.

توبرکولوز یکی دیگر از عفونت‌های شایع در بیماران آلوده به HIV است که می‌تواند به کارکنان مراقبت‌های بهداشتی منتقل شود. به همین دلیل تمام کارکنان مراقبت‌های بهداشتی می‌بایست از وضعیت PPD خود اطلاع داشته باشند، آن را سالی

در نتیجه آسیب‌های ناشی از فرو رفتن سوزن رخ می‌دهند. با در نظر گرفتن شرایطی که سبب آسیب‌های ناشی از فرو رفتن سوزن می‌شوند، بلافاصله و به وضوح می‌توان گفت که پیروی از دستورالعمل‌های استاندارد کار با ابزار و وسایل تیز و برنده می‌تواند کاهش قابل ملاحظه‌ای در این نوع از حوادث ایجاد کند. در یک مطالعه معلوم شد که ۲۷٪ از آسیب‌های فرو رفتن سوزن در نتیجه دور انداختن غیر صحیح سر سوزن (که بیش از نیمی از این موارد به دلیل گذاشتن مجدد درپوش سر سوزن است)، ۲۳٪ در حین تلاش برای باز کردن راه وریدی، ۲۲٪ در حین خون‌گیری، ۱۶٪ در حین تزریق داخل عضلانی یا زیرجلدی، و ۱۲٪ در ارتباط با انفوزیون داخل وریدی رخ می‌دهند.

پزشکان بایستی تماس‌های شغلی احتمالی با HIV را به عنوان یک ضرورت پزشکی، مدنظر قرار دهند و از مدیریت به موقع پس از تماس و دریافت پروفیلاکسی (PEP) ضد رتروویروسی احتمالی اطمینان حاصل کنند. در توصیه‌های مربوط به پروفیلاکسی پس از مواجهه باید در نظر داشت که شرایط متعددی خطر سرایت HIV پس از تماس شغلی را تعیین می‌کنند. در این رابطه، عوامل متعددی با افزایش خطر سرایت شغلی عفونت HIV ارتباط دارند، نظیر آسیب عمیق، وجود خون قابل رؤیت بر روی شیء مسبب تماس، آسیب با وسیله‌ای که در ورید یا شریان بیمار منبع آلودگی، سایر ملاحظات مهم هنگامی که PEP را در کارکنان مراقبت بهداشتی در نظر بگیریم عبارتند از حاملگی یا شیردهی شناخته شده یا مشکوک، احتمال تماس با ویروس مقاوم به دارو، و سمیت رژیم‌های مختلف PEP. قرار داشته است، بیماری پیشرفته HIV در بیمار منبع آلودگی. صرف‌نظر از تصمیم در مورد استفاده از پیش‌گیری پس از تماس، باید زخم را فوراً تمیز کرد و از مواد ضد عفونی‌کننده استفاده نمود. در صورت تصمیم به استفاده از پیش‌گیری پس از تماس، توصیه دستورالعمل‌های «خدمات بهداشت عمومی ایالات متحده» عبارت است از: رژیم PEP حاوی ۳ تا (یا بیش‌تر) از داروهای ضد رتروویروسی که به مدت ۴ هفته برای همه‌ی مواجهه‌های شغلی به HIV استفاده شود. جزئیات بیشتر را می‌توان از این منبع به دست آورد:

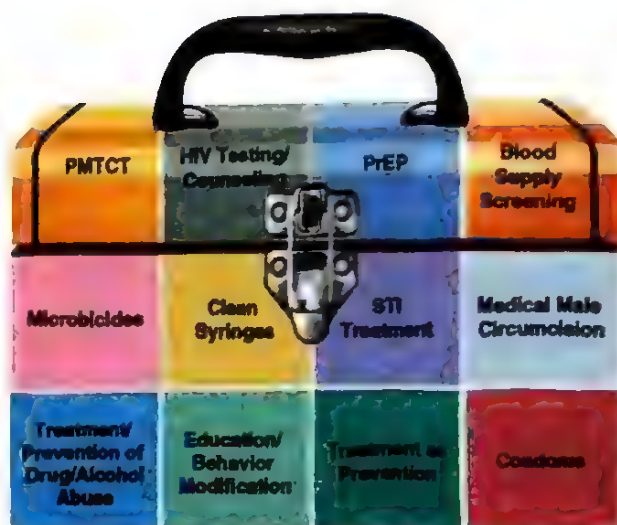
Updated U.S. public Health service Guidelines for the management of occupational Exposures to HIV and Recommendations for Postexposure prophylaxis (CDC, 2015).

گزارش بر اهمیت پایبندی به PEP در زمان لزوم تأکید

HIV خود اطلاع نداشته باشند و نسبت قابل توجهی از تمام موارد عفونت HIV جدید به وسیله‌ی افرادی انتقال می‌یابد که اطلاعی از عفونت داشتن خود ندارند. بدین منظور، CDC توصیه کرده است که آزمایش HIV بخشی از مراقبت بهداشتی معمول شود و اینکه تمام افراد ۱۳-۶۴ ساله حداقل یک بار آزمایش شوند. این افراد باید در مورد آزمایش، آگاه شوند و بدون نیاز به رضایت‌نامه کتبی آزمایش شوند. آزمایش بطور معمول درخواست می‌شود مگر آنکه فرد خود از انجام آن خودداری کند. افراد با رفتارهای پرخطر باید بیشتر آزمایش شوند و باید پروفیلاکسی پیش از تماس (PrEP) را به کار ببرند (مطالب بالا را ببینید). هر دو شریک جنسی روابط تک همسری که مایل‌اند از بی‌خطر بودن روابط جنسی خود مطمئن شوند می‌بایست از نظر آنتی‌بادی HIV آزمایش شوند. اگر هر دوی آنها از این نظر منفی باشند، باید به آنها آگاهی داد که هرگونه انحراف از حالت تک همسری سبب می‌شود که هر دو شریک جنسی در معرض خطر قرار گیرند؛ توضیح آشکار و بی‌پرده در مورد اهمیت صداقت در چنین روابطی ضروری است.

اگر وضعیت HIV هر یک از شرکای جنسی معلوم نباشد یا وقتی که یکی از شرکای جنسی مثبت است، چند انتخاب وجود دارد. استفاده از کاندوم می‌تواند احتمال سرایت HIV را به نحو چشمگیری کاهش دهد. باید به خاطر داشت که کاندوم در جلوگیری از انتقال عفونت HIV صددرصد مؤثر نیست و میزان شکست استفاده از کاندوم برای مقاصد ضد بارداری تقریباً ۱۰٪ است. اکثر این موارد شکست به دلیل پاره شدن یا استفاده نامناسب از کاندوم رخ می‌دهند، نظیر استفاده نکردن از کاندوم در تمام مدت مقاربت. کاندوم‌های لاتکس ارجح‌اند، چون معلوم شده است که ویروس از میان کاندوم‌های پوستی طبیعی نشت می‌کند. ژل‌هایی را که پایه آنها مواد نفتی است هرگز نباید برای روان‌سازی کاندوم به کار برد، چون احتمال پاره شدن کاندوم را افزایش می‌دهند.

ترکیبات ژلی موضعی یا حلقه‌های میکروکشی که حاوی داروهای ضد‌رتروویروسی هستند، در جلوگیری از اکتساب عفونت HIV در زنانی که تمایل به رابطه‌ی واژینال دارند، به‌طور متغیری مؤثر نشان داده شده است. به علت پایداری ضعیف کلی که در متابعت زوجها [از دستورالعمل استفاده از این مواد] وجود دارد، گوناگونی قابل توجهی در اثرگذاری آن، مشاهده می‌شود. یک محصول یعنی حلقه واژینال که داروی ضد‌رتروویروسی داپی‌ویرین را از حلقه به واژن به آهستگی طی ۲۸ روز آزاد



شکل ۴۸-۲۰۲ «جعبه ابزار» پیشگیری از HIV. به متن جهت جزئیات مراجعه کنید. PrEP، پروفیلاکسی قبل از مواجهه با داروهای ضد‌رتروویروس؛ PMTCT، پیشگیری از انتقال HIV از مادر به فرزند.

یک بار کنترل کنند، و در جایی که مناسب است، اگر آزمون پوستی آنها مثبت شود باید به مدت ۶ ماه ایزونیازید دریافت کنند. به علاوه، تمام بیمارانی که تشخیص TB فعال ریوی برای آنها مطرح می‌شود می‌بایست تا زمانی که نتایج بررسی‌های تشخیصی آنها معلوم می‌شود، بلافاصله در ایزولاسیون از نظر تنفسی قرار داده شوند. ظهور ارگانیزم‌های مقاوم به دارو شامل سویه‌های TB که بسیار به دارو مقاوم هستند، تورکولوز را به مشکل فزاینده‌ای برای کارکنان مراقبت‌های بهداشتی مبدل ساخته است. این امر مخصوصاً در مورد آن دسته از کارکنان مراقبت‌های بهداشتی صدق می‌کند که از قبل به عفونت HIV مبتلا بوده‌اند.

پیشگیری از HIV

بسیاری از مداخلات اثبات شده، که معمولاً در ترکیب با یکدیگر به کار می‌روند، نقشی در پیشگیری از انتقال HIV دارند (شکل ۴۸-۲۰۲). آموزش، مشاوره، و تغییر رفتار، اصول راهکارهای پیشگیری از HIV را تشکیل می‌دهند. مشکل عمده‌ای که در ایالات متحده و کشورهای دیگر وجود دارد این است که بسیاری از عفونت‌ها توسط افرادی منتقل می‌شود که از آلودگی خود خبر ندارند. از حدود ۱/۲ میلیون فردی که در ایالات متحده آلوده به HIV هستند، تخمین زده می‌شود که حدود ۱۳٪ از وضعیت

بهتری را با تزریقات کابوتگراویر هر ۲ ماه یکبار به عنوان رژیم نگهدارنده نشان دادند. داده‌های محدودتری فایده PrEP را برای افرادی که مواد مخدر را تزریق می‌کنند نشان دادند. CDC تخمین می‌زند که حدود ۱/۲ میلیون نفر در ایالات متحده در معرض 'خطر اساسی' برای عفونت HIV هستند و باید در مورد PrEP مشاوره شوند.

در مردان بزرگسال ختنه شده، نشان داده شده است که ختنه کردن، سبب کاهش ۶۵-۵۰٪ درصدی در اکتساب HIV می‌شود. و اکنون، به خصوص ملل در حال توسعه، به عنوان بخشی از [برنامه‌ی] پیشگیری از HIV، دنبال می‌شود. مؤثرترین راه جلوگیری از انتقال عفونت HIV در میان معنادان به داروهای وریدی، توقف استفاده از داروهای تزریقی است. متأسفانه تحقق این امر بسیار دشوار است مگر اینکه فرد تحت یک برنامه درمانی قرار داده شود. در مورد کسانی که نمی‌خواهند یا نمی‌توانند در برنامه درمان دارویی شرکت کنند و به تزریق داروها ادامه می‌دهند، اجتناب از استفاده مشترک از سوزن و سایر وسایل ("Works") بهترین قدم بعدی برای خودداری از انتقال عفونت است. عوامل فرهنگی و اجتماعی که در استفاده مشترک از وسایل نقش دارند پیچیده‌اند و غلبه بر آنها مشکل است. در این شرایط باید لوازم مورد استفاده را پس از هر بار مصرف با استفاده از یک محلول ویروس کش نظیر هیپوکلریت سدیم رقیق نشده (سفیدکننده خانگی) پاکسازی کرد. برنامه‌هایی که در آنها با تحویل گرفتن سوزن‌های مصرف شده، سوزن‌های استریل به معنادان داده می‌شود، در کاهش انتقال HIV در بین معنادان تزریقی بسیار موفق بوده بدون اینکه میزان استفاده از داروهای تزریقی را افزایش دهند. همان‌طور که در بالا اشاره شد، PrEP خوراکی نیز در پیشگیری از اکتساب عفونت‌های HIV در بین معنادان تزریقی مؤثر است. این نکته مهم است که معنادان به داروهای وریدی را باید از نظر HIV آزمایش و با آنها مشاوره کرد تا از انتقال عفونت به شریک‌های جنسی آنها جلوگیری شود. جلوگیری از انتقال از طریق خون یا فرآورده‌های خونی و پیشگیری از انتقال مادر به کودک در بخش "انتقال" در صفحات قبل مورد بحث قرار گرفته است.

واکسن HIV

در حال حاضر، واکسن امن و مؤثری که برای پیشگیری از HIV تأیید شده باشد وجود ندارد. واکسن‌های موفق براین اساس پیش‌بینی می‌شوند که بدن در طی یک عفونت طبیعی قادر به

می‌کند، توسط WHO به عنوان یک گزینه دیگر پیشگیری برای زنان در خطر زیاد عفونت HIV به عنوان بخشی از رویکردهای پیشگیری ترکیبی توصیه شده است.

کارآزمایی‌های بالینی بزرگ آینده‌نگر واضحاً نشان داده‌اند که ART برای افراد مبتلا به HIV، نقش مهمی در پیشگیری از HIV دارد. نتایج اولیه کارآزمایی بالینی HPTN052 در سال ۲۰۱۱ منتشر شد و ۹۶٪ کاهش در خطر انتقال HIV را در بین زوج‌های دگرجنس‌گرای ناسازگار از نظر HIV در جایی که شریک جنسی با HIV درمان ART را سریعاً آغاز کرده بود در مقایسه با آغاز تأخیری ART نشان داد. نتایج نهایی HPTN 052 که در سال ۲۰۱۶ منتشر شد، هیچ‌گونه انتقال HIV را در بین این زوج‌ها زمانی که شریک جنسی مبتلا به HIV بار ویروسی سرکوب شده (به صورت بار ویروسی کمتر از ۴۰۰ نسخه از HIV RNA در هر میلی‌لیتر تعریف می‌شود) داشت، گزارش نکرد. سه مطالعه بعدی نتایج مشابهی را گزارش دادند، بدون هیچ عفونت مرتبط ژنتیکی در حالی که شریک جنسی مبتلا به HIV از نظر ویروسی سرکوب شده بود حتی اگر زوجین بدون کاندوم و بدون استفاده از PrEP رابطه جنسی داشتند. این سه مطالعه شامل بیش از ۵۰۰ زوج دگرجنس‌گرای ناسازگار از نظر HIV و بیش از ۱۱۰۰ زوج مرد هم جنس‌گرای ناسازگار از نظر HIV بودند. روی هم رفته این زوج‌ها در بیش از ۱۲۵۰۰۰ رابطه جنسی بدون کاندوم یا PrEP متجاوز از بیش از ۲۶۰۰ زوج - سال از مشاهده فعالیت داشتند. در مجموع، مطالعات نشان دادند که اگر بار ویروسی شریک جنسی آلوده به زیر سطوح قابل تشخیص توسط درمان ضد رتروویروسی کاهش یابد، انتقال جنسی به شریک جنسی غیرآلوده رخ نمی‌دهد. این مسأله برای افراد دگرجنس‌گرا و مردان هم جنس‌باز صادق است و همان‌طور که در بالا اشاره شد منجر به عبارت رایج «غیرقابل تشخیص معادل با غیر قابل انتقال» یا $U=U$ می‌شود.

پروفاکسی پیش از تماس (PrEP) با داروی ضد رتروویروسی نیز در پیشگیری از کسب HIV توسط مردان غیرآلوده در خطر که با مردان رابطه جنسی دارند و مردان و زنان دگر جنس‌گرا، بسیار مؤثر است. اطلاعات جمع‌آوری شده اشاره می‌کنند که پایداری بالا به رژیم PrEP که شامل اتمریتیباین + تنوفویر دیزوپروکسیل فومارات می‌باشد به صورت یک قرص در روز یا براساس تقاضا (بلافاصله قبل و به دنبال مواجهه جنسی)، ۹۹٪ در پیشگیری از کسب HIV اگر افراد قویاً به رژیم پایبند باشند، مؤثر است. مطالعات بعدی کارآزمایی مشابه ولی نه

افزایش پاسخ ایمنی در برابر میکروب یا ویروس موردنظر می‌باشد و نیز اینکه واکسن قادر به تقلید پاسخ طبیعی در برابر عفونت است. حتی در بیماری‌های شدید همانند آبله، پولیومیلیت، سرخک و آنفلوانزا نیز در اکثر موارد بدن عامل عفونی را پاکسازی می‌کند و در برابر مواجهه بعدی محافظت برقرار می‌کند که معمولاً در مقابل تماس آینده علیه همان پاتوژن، به‌صورت مادام‌العمر می‌باشد. متأسفانه این حالت در مورد عفونت HIV صدق نمی‌کند. چون پاسخ ایمنی طبیعی به عفونت HIV قادر به پاکسازی ویروس از بدن نمی‌باشد و موارد عفونت اضافی ناشایع نیستند.

برخی از عواملی که با ماهیت مشکل‌زای تولید واکسن پیشگیری‌کننده از HIV مرتبط هستند عبارتند از: (۱) جهش‌پذیری بالای ویروس، (۲) این واقعیت که عفونت هم از طریق ویروس بدون سلول و هم به وسیله ویروس وابسته به سلول قابل انتقال است، (۳) این که پروویروس HIV با ژنوم سلول هدف ادغام شده و احتمالاً به صورت شکل نهفته که با سیستم ایمنی تماسی نداشته، باقی می‌ماند، (۴) نیاز احتمالی به تشکیل ایمنی مخاطی مؤثر، و مهم‌تر (۵) مشکلی که سیستم ایمنی در به آسانی بالا بردن آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده وسیع‌الطیف در پاسخ به عفونت طبیعی با HIV دارد (مطالب بالا را ببینید).

تلاش‌های اولیه برای ساخت واکسن با پروتئین پوشش gp120 با هدف القاء آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده در انسان ناموفق بود، چرا که آنتی‌سرم‌های استخراج شده قادر به خنثی‌سازی ویروس‌های جداشده‌ی اولیه HIV نبودند. به این منظور دو کارآزمایی فاز III در ایالات متحده و تایلند با استفاده از gp120 محلول در حال انجام بودند و واکسن قادر به حفاظت داوطلبان در برابر عفونت HIV نبود. به علاوه، دو کارآزمایی واکسن، به صورت جداگانه با هدف ایجاد پاسخ سلول‌های CD8+ T جهت پیشگیری از عفونت - و اگر قادر به پیشگیری نبود - با هدف کنترل ویرمی بعد از عفونت نیز انجام شد، که در هر دو هدف با شکست مواجه شد. در سال ۲۰۰۹، نوعی واکسن با استفاده از حامل (Vector) پاکس‌ویروس که پروتئین‌های ویروسی متعدد را بیان می‌کند و متعاقب آن، دوز یادآور پروتئین پوشش، در یک کارآزمایی بالینی (RV144) بر روی ۱۶۰۰۰ نفر در تایلند، که عمدتاً دگرجنس‌گرا با شیوع پایین HIV بودند، انجام شد. این واکسن اولین پاسخ مثبتی که تاکنون در کارآزمایی‌های واکسن HIV گزارش شده است را ایجاد کرد (گرچه پاسخ کوچکی بود) و

۳۱٪ حفاظت در اکتساب عفونت را نشان داد. چنین نتیجه‌ای، قطعاً قضاوت کافی‌ای برای استفاده از این واکسن در بالین نیست، اما قدم اول مهمی در راستای ساخت واکسن مؤثر و بی‌خطر بر علیه عفونت HIV است.

مطالعات پیگیری RV144 نشان داد که میزان نه چندان بالایی حفاظت که در کارآزمایی مشاهده شد، می‌تواند به علت پاسخ‌های آنتی‌بادی فاقد قدرت خنثی‌کنندگی یا با خنثی‌کنندگی ضعیف بر علیه اپی‌توپ‌های ثابت خاص در ناحیه به شدت متغیر منطقه‌ی V2-V1 پوشش HIV باشد. مطالعات اضافی و مشابه در کشورهای با شیوع بالای HIV در آفریقای زیر صحرای بزرگ همچنین در امریکا و برخی کشورهای اروپایی طراحی شده است که در تلاش است با رویکردهای گوناگون از جمله افزایش دوزهای یادآور واکسن با پروتئین پوشش، استفاده از آنتی‌ژن‌های موزائیک و افزودن ادجوانت، سبب بهبود نتایج RV144 شوند. متأسفانه دو مطالعه اخیر فاز ۳ از واکسن‌های منتخب، در نشان دادن کارایی با شکست مواجه شدند. یک کارآزمایی سوم فاز ۳ در امریکا و اروپا در حال اجرا می‌باشد که نتایج آن در ۲۰۲۴ منتشر می‌گردد.

زمینه‌ای از تحقیقات واکسن HIV که در حال حاضر فعالانه در حال ادامه است، تلاش جهت القای آنتی‌بادی‌های با خنثی‌کنندگی وسیع به وسیله‌ی تبدیل اپی‌توپ‌های خاصی بر روی پوشش HIV به ایمونوژن‌هایی برای واکسیناسیون است، که این اپی‌توپ‌ها به صورت طبیعی در جریان عفونت HIV اهداف آنتی‌بادی‌های با خنثی‌کنندگی وسیع، هستند (شکل ۳۰-۲۰۲). کنجکاوکننده است که تنها ۲۰٪ افراد دارای عفونت HIV، آنتی‌بادی‌های با خنثی‌کنندگی وسیع را علیه عفونت طبیعی می‌سازند و این امر نیز پس از ۲ تا ۳ سال از شروع عفونت اتفاق می‌افتد. هنگامی که این آنتی‌بادی‌ها ایجاد شوند، می‌توانند طیف وسیعی از ویروس‌های HIV اولیه جدا شده را خنثی کنند، اما به نظر می‌رسد که بر علیه ویروس اتولوگ در فرد دارای عفونت بی‌اثرند. تحت بررسی‌های دقیق، این آنتی‌بادی‌های با خنثی‌کنندگی وسیع، درجه‌ی بالایی از موتاسیون سوماتیک را نشان می‌دهند که در طول زمان تجمع یافته است و مسئول بلوغ تمایل آنها (affinity maturation) و ظرفیت وسیع خنثی‌کنندگی آنها است. هدف تلاش‌های فعلی، تولید اپی‌توپ‌های پوشش HIV است که به لحاظ ساختاری دقیق باشند و هنگامی که به عنوان ایمونوژن به کار می‌روند، در یک غالب زمانی معقول و به وسیله‌ی ایمنی‌زایی‌های پی‌درپی

HAYNES BF et al: Multiple roles for HIV broadly neutralizing antibodies. *Sci Transl Med* 11:eaaz2686, 2019.

KAZER SW: Evolution and diversity of immune responses during acute HIV Infection. *Immunity* 53:908, 2020.

MOIR S, FAUCI AS: B-cell responses to HIV infection. *Immunol Rev* 33:275, 2017.

PANEL ON OPPORTUNISTIC INFECTIONS IN ADULTS AND ADOLESCENTS WITH HIV: Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Available at clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/whats-new-guidelines.

SAEZ-CIRION A, SERETI I: Immunometabolism and HIV-1 pathogenesis: Food for thought. *Nat Rev Immunol* 21:5, 2021.

THOMPSON ME et al: Primary care guidance for persons with human immunodeficiency virus: 2020 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* Nov 6, 2020 [Epub ahead of print].

UN JOINT PROGRAMME ON HIV/AIDS (UNAIDS): 2021 UNAIDS Global AIDS Update - Confronting inequalities - Lessons for pandemic responses from 40 years of AIDS. Available at <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2021/2021-global-aids-update>.

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES PANEL ON ANTIRETROVIRAL GUIDELINES FOR ADULTS AND ADOLESCENTS: Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents living with HIV. Available at clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/whats-new-guidelines.

سبب ایجاد پاسخ ایمنی در فرد غیرآلوده به وسیله‌ی تولید آنتی‌بادی‌های با خاصیت خنثی‌کنندگی وسیع شوند. باید صبر کرد و دید که آیا این رویکرد عملی هست یا نه.

■ برای مطالعه بیشتر

BEKKER LG et al: The complex challenges of HIV vaccine development require renewed and expanded global commitment. *Lancet* 395:384, 2020.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC): HIV risk and prevention. Available at www.cdc.gov/hiv/risk/.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC): HIV prevention in the United States: Mobilizing to end the epidemic. Available at www.cdc.gov/hiv/pdf/policies/cdc-hiv-prevention-bluebook.pdf.

COHN LB et al: Biology of the HIV-1 latent reservoir and implications for cure strategies. *Cell Host Microbe* 27:519, 2020.

COLLINS DR et al: CD8+ T cells in HIV control, cure and prevention. *Nat Rev Immunol* 20:471, 2020.

EISINGER RW et al: Ending the human immunodeficiency virus pandemic: Optimizing the prevention and treatment toolkits. *Clin Infect Dis* 69:2212, 2019.

EISINGER RW et al: HIV viral load and transmissibility of HIV infection: Undetectable equals untransmittable. *JAMA* 321:451, 2019.

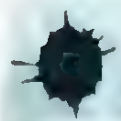
ELLIOTT T et al: Challenges of HIV diagnosis and management in the context of pre-exposure prophylaxis (PrEP), post-exposure prophylaxis (PEP), test and start and acute HIV infection: A scoping review. *J Int AIDS Soc* 22:e25419, 2019.

FAUCI AS, LANE HC: Four decades of HIV/AIDS much accomplished, much to do. *N Engl J Med* 383:1, 2020.



بخش ۱۵

عفونت‌های ناشی از RNA ویروس‌ها



گاستروانتریت‌های ویروسی

Umesh D. Parashar, Roger I. Glass

۲۰۳

ویروس‌ها نشان داده که آنها دارای ژنوم تک‌رشته‌ای مثبت RNA هستند که طول آن حدود ۷,۵Kb است و دارای یک پروتئین ویرونی منفرد با وزن مولکولی ۶۰KDa (مشابه با سایر کالسی ویروس‌های تیپیک) می‌باشند. براساس این خصوصیات مولکولی در حال حاضر این ویروس‌ها به دو گروه متعلق به خانواده کالسی‌ویریده طبقه‌بندی می‌شوند: نوروویروس‌ها^۱ و ساپوویروس‌ها^۲ (که قبلاً به ترتیب ویروس‌های شبه‌نورواک و شبه‌ساپورو نامیده می‌شدند)، که بیشتر به ژنو گروه‌ها و ژنوتیپ‌ها طبقه‌بندی می‌شوند. از ۱۰ ژنو گروه نوروویروس تشخیص داده شده در انسان‌ها و حیوانات، ۳۵ ژنوتیپ مختلف متعلق به ۵ ژنوگروه (GI، GII، GIV، GVIII و GIX) شناخته شده‌اند که انسان‌ها را آلوده می‌کنند.

گاستروانتریت عفونی حاد بیماری شایعی است که در سرتاسر دنیا، تمامی گروه‌های سنی را درگیر می‌نماید. این بیماری عامل اصلی مرگ‌ومیر کودکان در کشورهای در حال توسعه است و حدوداً عامل ۰/۵ میلیون مرگ در سال و ۸-۶٪ تمامی موارد بستری کودکان در کشورهای صنعتی نظیر ایالات متحده می‌باشد. افراد مسن، به خصوص افرادی که از نظر سلامتی دچار یک شرایط ناتوان‌کننده هستند نیز در معرض خطر بروز عوارض وخیم و مرگ به دنبال ابتلا به گاستروانتریت‌های حاد می‌باشند. گاستروانتریت حاد به ندرت در میان بالغین جوان سالم منجر به فوت می‌شود ولی باعث صرف هزینه‌های درمانی و اجتماعی قابل توجهی (از جمله کاهش مدت زمان کار) می‌گردد.

تاکنون ویروس‌های رودهای متعددی به عنوان عوامل اتیولوژیک مهم در بروز گاستروانتریت عفونی حاد شناسایی شده‌اند (جدول ۱-۲۰۳ و شکل ۱-۲۰۳). گرچه بیشتر گاستروانتریت‌های ویروسی به وسیله RNA ویروس‌ها ایجاد می‌شود، DNA ویروس‌هایی که معمولاً درگیر می‌شوند (مثل آدنوویروس تیپ ۴۰ و ۴۱) نیز در این فصل گنجانده شوند. مشخصه بیماری که به دنبال این ویروس‌ها ایجاد می‌شود عبارت‌است از شروع حاد استفراغ و/یا اسهال، که ممکن‌است با تب، تهوع، کرامپ‌های شکمی، بی‌اشتهایی و احساس ناخوشی همراه شود. همان‌طور که در جدول ۲-۲۰۳ ملاحظه می‌شود ویژگی‌های متعددی وجود دارند که به افتراق گاستروانتریت‌های ویروسی از انواع باکتریال آن کمک می‌نمایند. با این وجود افتراق این دو بیماری با استناد بر پارامترهای بالینی و اپیدمیولوژیک صیرف، کار دشواری است و ممکن‌است جهت تأیید تشخیص، انجام تست‌های آزمایشگاهی نیز ضروری باشد.

■ کالسی ویروس‌های انسانی

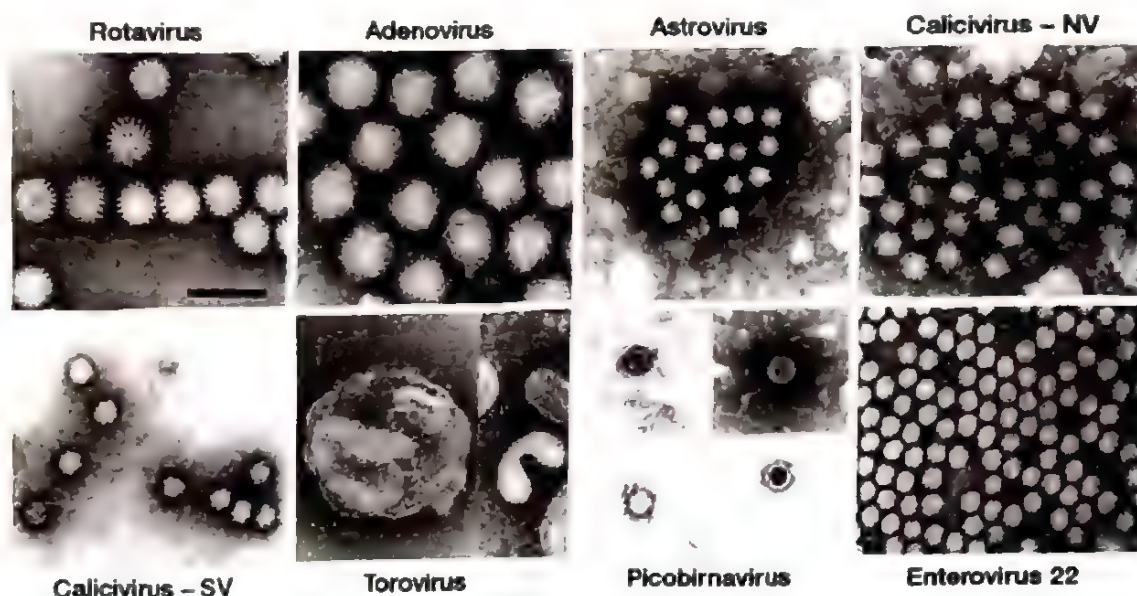
اتیولوژی ویروس نورواک سویه اصلی گروهی از ویروس‌های بدون پوشش، کوچک (۲۷-۴۰nm)، گرد و بیستوجهی با سطح نسبتاً بی‌شکل در زیر میکروسکوپ الکترونی است. همانندسازی مولکولی و توصیف خصوصیات این

اپیدمیولوژی عفونت با ویروس‌های نورواک و کالسی ویروس‌های انسانی مرتبط در سراسر جهان شایع است و اغلب بالغین دارای آنتی‌بادی‌هایی برضد این ویروس‌ها هستند. در کشورهای در حال توسعه آنتی‌بادی در سنین پایین به صورت اکتسابی تولید می‌شود - الگویی که احتمال روش انتقال دهانی - مدفعی این ویروس را مطرح می‌سازد. عفونت در سرتاسر سال اتفاق می‌افتد و در آب‌وهوای معتدل، افزایش قابل توجهی در ماههای سرد سال دیده می‌شود. شاید نوروویروس‌ها شایعترین عامل عفونی گاستروانتریت خفیف در جامعه باشند و تمامی گروه‌های سنی را نیز درگیر می‌نمایند، درحالی‌که ساپوویروس‌ها عمدتاً موجب بروز گاستروانتریت در کودکان می‌شوند. نوروویروس‌ها همچنین عامل اسهال مسافران نیز هستند و طغیان‌های آن در پرسنل نظامی که در مناطق مختلف دنیا مستقر می‌شوند دیده شده است. اطلاعات به دست آمده محدود فعلی نشان می‌دهد که نوروویروس‌ها احتمالاً دومین علت شایع ویروسی (بعد از روتاویروس) در میان کودکان کم‌سن و شایعترین عامل در کودکان بزرگتر و بالغین هستند. در ایالات متحده و برخی از دیگر کشورهای توسعه یافته، با کاهشی که در بیماری روتاویروسی شدید به دنبال به کار گرفتن برنامه واکسن روتاویروس اتفاق افتاد، نوروویروس عامل اصلی گاستروانتریت نیازمند رسیدگی پزشکی در کودکان کم‌سن و سال شده است. نوروویروس همچنین عامل اصلی اپیدمی‌های گاستروانتریت در سراسر جهان شناخته شده است. در ایالات متحده، حدود ۵۰

جدول ۱-۲۰۳. علل ویروسی گاستروانتریت در انسان

ویروس	خانوده	ژنوم	گروه سنی اولیه در معرض خطر	شدت بالینی	روشهای بررسی
روتاویروس گروه A	رتوویریده	RNA دورشته‌ای قطعه قطعه	کودکان زیر ۵ سال	+++	EIA (تجاری)، EM، RT-PCR، PAGE
نوروویروس	کالیزی‌ویریده	RNA تک‌رشته‌ای الگو مثبت	تمام سنین	++	RT-PCR، EM
ساپوویروس	کالیزی‌ویریده	RNA تک‌رشته‌ای الگو مثبت	کودکان زیر ۵ سال	+	RT-PCR، EM
آستروویروس	آستروویریده	RNA تک‌رشته‌ای الگو مثبت	کودکان زیر ۵ سال	+	RT-PCR، EM، EIA
آدنوویروس عمدتاً (انواع ۴۰ و ۴۱)	آدنوویریده	DNA دورشته‌ای	کودکان زیر ۵ سال	+/++	EIA (تجاری)، EM، PCR

ا. EIA، ایمنی‌سنجی آنزیمی؛ EM، میکروسکوپ الکترونی؛ PAGE، ژل الکتروفورز پلی‌آکرلامید؛ PCR، واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز؛ RT-PCR، واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز از نوع ترانس‌کریپتاز معکوس.



شکل ۱-۲۰۳ عوامل ویروسی مسبب گاستروانتریت. NV، نوروویروس؛ SV، ساپوویروس.

بیماری بارزتر هستند ولی مطالعات تحقیقی بر روی داوطلبین مبتلا به ویروس نورواک نشان می‌دهد که افراد آلوده بدون علامت و همچنین افراد علامت‌دار پیش از شروع علائم و تا چند هفته پس از برطرف شدن بیماری آنتی‌ژن ویروسی را دفع می‌کنند. دفع ویروس در افراد با سرکوب ایمنی می‌تواند طولانی‌تر باشد.

درصد تمامی طغیان‌های گزارش شده گاستروانتریت به علت نوروویروس‌ها است.

انتقال نوروویروس عمدتاً به صورت دهانی - مدفوعی است ولی ویروس در مواد استفراغی هم وجود دارد. چون ورود تنها چند ویروس می‌تواند عفونت‌زا باشد، انتقال می‌تواند توسط استنشاق قطرات تنفسی، تماس با اشیای آلوده و تماس فرد با فرد صورت پذیرد. دفع ویروسی و عفونت‌زایی در طول دوره حاد

پاتوژن محل دقیق و گیرنده‌های سلولی که ذرات ویروسی به آن اتصال می‌یابند هنوز مشخص نشده است. اطلاعات به دست آمده نشان می‌دهند که کربوهیدرات‌های مشابه با آنتی‌ژن‌های گروه بافت - خون انسانی (HBGA) که بر روی اپی‌تلیوم گاستروئودونال افراد با فنوتیپ ترشحی قرار دارند ممکن است به عنوان لیگاند اتصال با ویروس نورواک عمل کنند. باید مطالعات بیشتری به طور کامل تری تعاملات نوروویروس - کربوهیدرات، از جمله تفاوت‌های مختص سویه را روشن سازد. عفونت در داوطلبین، ضایعات برگشت‌پذیری در قسمت فوقانی ژژنوم به صورت پنهان شدن و کم شدن پرزها، کوتاه شدن میکروپرزها، ایجاد واکوئل در اپی‌تلیوم پوشاننده، هیپرپلازی کریبت، و ارتشاح نوتروفیل‌های پلی‌مورفونوکلئور و لنفوسیت‌ها در لامینا پروپریا ایجاد می‌شود. ضایعات حداقل به مدت ۴ روز پس از برطرف شدن علایم باقی می‌مانند و موجب سوءجذب کربوهیدرات‌ها و چربی‌ها و کاهش سطح آنزیم‌های حاشیه مسواکی پرزها^۱ می‌شوند. فعالیت آدنیلات سیکلاز تغییر نمی‌یابد. هیچ‌گونه تغییرات هیستوپاتولوژیک در معده یا کولون مشاهده نمی‌شود ولی عملکرد حرکتی معده دچار تأخیر می‌شود و اعتقاد بر این است که این تغییر در ایجاد حالت تهوع و استفراغ که از علایم بیماری هستند، مشارکت دارد.

تظاهرات بالینی گاستروانتریتی که در اثر ویروس نورواک و کالسی ویروس‌های انسانی مرتبط ایجاد می‌شود، به دنبال یک دوره کمون ۲۴ ساعته (بین ۱۲-۷۲ ساعت) به صورت ناگهانی آغاز می‌شود. بیماری معمولاً ۶۰-۱۲ ساعت طول می‌کشد و با وجود یک یا چند علامت زیر مشخص می‌گردد: تهوع، استفراغ، کرامپ‌های شکمی، و اسهال. استفراغ بیشتر در بچه‌ها شایع است در حالی که درصد بیشتری از بالغین دچار اسهال می‌شوند. علایم سرشتی نیز شایع‌اند از جمله سردرد، تب، لرز و میالژی. مدفوع به طور مشخصی شل و آبکی و بدون خون، موکوس یا لکوسیت است. معمولاً شمارش گلبولهای سفید طبیعی است. به ندرت ممکن است لکوسیتوز با لنفوپنی نسبی مشاهده شود. مرگ یک پیامد نادر است و معمولاً به دنبال دهیدراتاسیون شدید در افراد آسیب‌پذیر (نظیر بیماران مسن با شرایط ناتوان‌کننده) رخ می‌دهد.

ایمنی حدود ۵۰٪ افرادی که با ویروس نورواک آلوده می‌شوند به بیماری مبتلا می‌گردند و ایمنی کوتاه‌مدتی را در برابر سویه

عفونت‌زا کسب می‌نمایند. در مطالعات اولیه داوطلبان انسانی به نظر می‌آید ایمنی در برابر ویروس نورواک با سطح آنتی‌بادی نسبت معکوس داشته باشد، یعنی افرادی که از قبل علیه ویروس نورواک سطوح آنتی‌بادی بالاتری داشته‌اند نسبت به بروز بیماری مستعدتر هستند. مشاهده متناقض بعداً توسط داده‌هایی شرح داده شد که برخی افراد دارای یک استعداد ژنتیکی برای بروز بیماری با فنوتیپ‌های خاص HBGA که بر استعداد عفونت نوروویروس تأثیری گذارد، هستند. داده‌های فعلی نشان می‌دهند که آنتی‌بادی‌های عملکردی که اتصال نوروویروس به HBGA را با بلوک می‌کنند با ایمنی محافظتی در مطالعات چالش داوطلبان انسانی و واکسیناسیون ارتباط دارند. علاوه بر این، مطالعات ابتدایی نشان دادند که نوروویروسی که در محیط آزمایشگاه در سیستم بر پایه سلول اوتیروئید روده‌ای انسانی (HIE) تازه تولید شده رشد کرده است می‌تواند توسط سرم حاوی آنتی‌بادی‌های بلوک‌کننده، خنثی شود.

تشخیص دودمان‌سازی (cloning) و تعیین توالی ژنوم نورواک و چندین کالسی ویروس‌های انسانی دیگر امکان توسعه بررسی‌هایی را برپایه‌ی PCR (واکنش زنجیره پلیمرز) فراهم کرده است تا بتوان ویروس را در مدفوع و مواد استفراغی شناسایی نمود. برای توسعه بررسی‌های ایمنی آنزیم (EIAs) که در تعیین ویروس در مدفوع یا یک پاسخ سرولوژیک نسبت به یک آنتی‌ژن ویروسی خاص به کار می‌روند، از ذرات شبه‌ویروسی (VLP) که از طریق بیان پروتئین‌های کپسید در یک ناقل باکولوویروس نوترکیب تولید شده‌اند استفاده می‌شود. این تکنیک‌های تشخیصی مدرن‌تر به طور قابل ملاحظه‌ای حساس‌تر از روشهای تشخیصی قبلی نظیر بررسی با میکروسکوپ الکترونی، بررسی ایمنی با میکروسکوپ الکترونی و EIAs براساس معرف‌های به دست آمده از انسان می‌باشند. با این وجود در حال حاضر به دلیل تغییرات زیاد ژنتیکی و آنتی‌ژنی در این RNA ویروس‌های تک رشته‌ای، یک روش بررسی منفرد برای شناسایی تمامی کالسی ویروس‌های انسانی وجود ندارد. به علاوه بررسی‌های موجود هنوز دشوار و پیچیده هستند و عمدتاً در آزمایشگاه‌های تحقیقاتی مورد استفاده قرار می‌گیرند، هرچند استفاده از روش‌های فوق در آزمایشگاه‌ها به منظور غربالگری روتین نمونه‌های مدفوعی بیماران مبتلا در طغیان گاستروانتریتی

ناشی از هر نوعی، ۶۱/۸٪ (۹۵/۰۱٪ فاصله اطمینان، ۸۱/۶٪ - ۲۰/۸٪) بود. در حالی که این داده‌های اولیه مطلوب هستند، مسائل کلیدی که باید بیش‌تر مطالعه شود عبارت است از دوره‌ی حفاظت و سطح حفاظت هتروتوپیک در برابر گونه‌های مجزا از نظر آنتی‌ژنی، به‌طور ویژه ادامه‌دار بودن و پیشرفت طبیعی سریع به سوی ظهور گونه‌های جدید نوروویروسی.

■ روتاویروس

اتیولوژی روتاویروس‌ها از اعضای خانواده‌ی رتوویریده^۱ هستند. ژنوم ویروسی از یک کپسید بیست وجهی سه لایه‌ای بدون پوشش ۷۵ نانومتری تشکیل شده که این کپسید، ژنوم تشکیل یافته از ۱۱ قطعه RNA دو رشته‌ای را احاطه می‌کند. پروتئین ۶ ویروسی (VP6) که یک پروتئین ساختمانی اساسی است هدف ایمنونواسی تجاری است و به‌وسیله آن می‌توان نوع گروه روتاویروس‌ها را تعیین کرد. روتاویروس‌ها دارای هفت گروه عمده هستند (A تا G)؛ بیماری‌های انسانی عمدتاً توسط گروه A و با شیوع کمتر توسط گروه‌های B و C ایجاد می‌شوند. دو پروتئین کپسید خارجی VP7 (G-پروتئین) و VP4 (P-پروتئین) به تعیین سروتیپ ویروسی کمک می‌کنند، سبب القای آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده می‌شوند و مبنای تقسیم‌بندی دوتایی روتاویروس‌ها (انواع G و P) هستند. ژنوم قطعه‌قطعه روتاویروس حین عفونت همزمان امکان بازآرایی ژنتیک را فراهم می‌آورد (تعویض قطعات ژنوم بین ویروس‌ها)، خصوصیتی که در تکامل تدریجی ویروس نقش دارد و کاربرد آن در توسعه واکسن‌های روتاویروسی نو ترکیب انسان-حیوان است.

اپیدمیولوژی تقریباً تمامی کودکان سرتاسر جهان تا سن ۳-۵ سالگی دچار عفونت‌های روتاویروسی می‌شوند. عفونت‌های دوره نوزادی شایع‌اند ولی اغلب بدون علامت یا خفیف هستند که علت احتمالی آن محافظت آنتی‌بادی‌های مادری یا تغذیه با شیر مادر است. بیماری در کشورهای در حال توسعه، در مقایسه با کشورهای توسعه‌یافته، در سنین پایین‌تری رخ می‌دهد، کمتر فصلی است و به مقدار بیشتری توسط سویه‌های ناشایع یا متعدد روتاویروس ایجاد می‌شود و بیشتر کشنده است. به علاوه به علت دسترسی کمتر از حد مطلوب به مایع درمانی، روتاویروس، علتی مهم برای مرگ در اثر اسهال در

رو به گسترش است. کیت‌های تجاری EIA حساسیت محدودی دارند و در امور بالینی پر استفاده‌اند و کاربرد زیادی در طغیان‌ها دارد، که در آنها نمونه‌های بسیاری مورد آزمایش قرار می‌گیرد و برای شناسایی نوروویروس به عنوان عامل بیماری تنها نیاز است تعداد اندکی از نمونه‌ها مثبت باشند.

درمان

عفونت با کالسیسی ویروس‌های انسانی و نورواک

چون بیماری خودمحدودشونده است، معمولاً جایگزینی مایعات به روش خوراکی کافی است. در صورتی که دهیدراتاسیون (کم‌آبی) شدید ایجاد شود، جایگزینی مایعات به‌صورت وریدی اندیکاسیون خواهد داشت. درمان ضدویروسی اختصاصی وجود ندارد.

پیشگیری پیشگیری از اپیدمی‌ها بر اقدامات کنترل شرایط استوار است: نظیر کنترل آلودگی غذا و آب، ممانعت از فعالیت تهیه‌کنندگان غذا که بیمار هستند، و کاهش گسترش فردبه‌فرد بیماری بوسیله بهداشت فردی خوب و گندزدایی اشیای آلوده. نقش ایمنونوپروپیلاکسی مشخص نیست؛ علت این امر فقدان ایمنی طولانی مدت به‌دنبال بیماری طبیعی است، اما تلاش جهت ایجاد واکسن نوروویروس ادامه دارد. واکسن‌های براساس VLP روی داوطلبان انسانی در حال آزمایش هستند. در یک مطالعه‌ی تأیید مفهوم، کارایی واکسن GI.1 VLP تک‌ظرفیتی بین داوطلبانی که واکسن اینترانازال گرفتند ۴۷٪ بود و سپس با گونه‌ای همولوگ مورد چالش قرار گرفتند. در مطالعه‌ای دیگر، شدت بیماری نوروویروس در داوطلبانی که واکسن عضلانی G1.1/GII.4VLP دو ظرفیتی (با جزء GII.4 شامل توالی اجماع از سه گونه‌ی مختلف GII.4) گرفتند و سپس گونه‌ی نوروویروس GII.4 دریافت کردند، کم شد. داده‌های مطالعه اثربخشی میدان اول از این واکسن دو ظرفیتی بر روی حدود ۴۷۰۰ مستخدم سالم نیروی دریایی ایالات متحده که تحت یک نوبت تزریق داخل عضلانی از واکسن دو ظرفیتی قرار گرفته بودند، اخیراً گزارش گردید. در حالی که نقطه انتهایی آغازین حفاظت علیه عفونت هوموتیپیک به این دلیل که تنها شش مورد کامل متوسط / شدید ناشی از سویه‌های نوروویروس GI.1 یا GII.4 در طی کارآزمایی رخ داد؛ قابل ارزیابی نبود ولی کارایی واکسن برای گاستروانتریت حاد متوسط / شدید نوروویروس

جدول ۲-۲۰۳. خصوصیات گاستروانتریت ویروسی و باکتریایی

خصوصیات	گاستروانتریت ویروسی	گاستروانتریت باکتریایی
شرایط بروز	بروز بیماری در کشورهای در حال توسعه و توسعه یافته مشابه است.	در مواردی که وضعیت بهداشتی مناسبی ندارند شایعتر است.
دوز عفونی	در مورد اغلب عوامل بیماریزا پایین است (۱۰۰-۱۰۰۰ ذره ویروسی)	برای E.Coli، سالمونلا، ویبریو بالا (بیش از ۱۰ ^۵ باکتری)، در مورد کمپیلوباکتر ژژونی متوسط (۱۰ ^۵ -۱۰ ^۶ باکتری)، کم برای شیگلا (۱۰-۱۰۰ باکتری)
ارتباط با فصل	در آبوهوای معتدل فصل زمستان برای اکثر عوامل بیماریزا؛ در نواحی گرمسیر در تمام طول سال	به خصوص در کشورهای در حال توسعه با تعداد زیاد موارد بیماری در تابستان یا ماه‌های بارانی، بیشتر است.
دوره کمون	در مورد اکثر ویروس‌ها ۱-۳ روز؛ در نوروویروس‌ها می‌تواند کوتاهتر باشد.	در مورد عوامل معمولی (نظیر کمپیلوباکتر، E.Coli، شیگلا، سالمونلا) ۷-۱۰ روز، در مورد باکتریایی که سم تولید می‌کنند (نظیر استاف ائروس، باسیل سرئوس) چندین ساعت
مخزن بیماری	عمدتاً انسان	بر اساس گونه باکتری، مخازن انسان (مثل شیگلا، سالمونلا)، حیوان (مثل کمپیلوباکتر، سالمونلا، E.Coli) و آب (ویبریو) وجود دارد.
تب	در صورت بروز روتاویروس‌ها و نوروویروس‌ها شایع است؛ در مورد بقیه نادر	در مورد عواملی که اسهال التهابی ایجاد می‌کنند (نظیر سالمونلا، شیگلا) شایع است.
استفراغ	بارز است و می‌تواند به خصوص در کودکان تنها نمای بیماری باشد.	با باکتریهای تولیدکننده سموم شایع است؛ در اسهال ناشی از سایر عوامل کمتر دیده می‌شود.
اسهال	شایع، تقریباً در تمامی موارد غیرخونی است	در مورد عواملی که اسهال التهابی تولید می‌کنند بارز و معمولاً خونی است.
طول مدت بیماری	در مورد نوروویروس‌ها و ساپوویروس‌ها ۱-۳ روز، در مورد سایر ویروس‌ها ۲-۸ روز	در باکتری‌های تولیدکننده سم ۱-۲ روز، برای اکثر باکتری‌های دیگر ۲-۸ روز
تشخیص	معمولاً بر اساس رد سایر عوامل صورت می‌گیرد. روشهای بررسی ایمنی آنزیم به‌طور تجاری در مورد روتاویروس و آدنوویروس وجود دارد ولی شناسایی سایر عوامل محدود به آزمایشگاههای تحقیقاتی و بهداشت همگانی است.	بررسی مدفوع از نظر وجود لکوسیت‌ها و خون در تشخیص افتراقی کمک‌کننده است. با کشت نمونه‌های مدفوع (گاهی بر روی محیط کشت‌های اختصاصی) پاتوژن‌های متعددی را می‌توان شناسایی نمود. تکنیکهای مولکولی ابزارهای اپیدمیولوژیک کاربردی هستند ولی در اکثر آزمایشگاهها به‌طور روتین استفاده نمی‌شود.
درمان	باید درمان حمایتی برای برقراری هیدراسیون و تغذیه مناسب و کافی صورت پذیرد. استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها و داروهای ضد حرکات روده‌ای کمتر اندیکه است.	مایع درمانی حمایتی برای اغلب بیماران کافی است. در بیمارانی که دچار اسهال خونی ناشی از نیگلا یا ویبریوگرا شده‌اند و در برخی بیماران که به کولیت ناشی از کنتریدوم دیفیل مبتلا گشته‌اند، استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها توصیه می‌شود.

ویروسی را به مدت طولانی‌تری اندازه گرفت. ویروس عمدتاً از راه دهانی - مدفوعی انتقال می‌یابد. همچنین گسترش از طریق ترشحات تنفسی، تماس فرد با فرد، یا سطوح محیطی آلوده، کسب سریع آنتی‌بادی در سه سال اول زندگی را (بدون توجه به شرایط بهداشتی) توجیه می‌کند.

در انسان تاکنون حداقل ۱۰ سروتیپ G متفاوت از گروه A روتاویروس‌ها شناسایی شده‌اند، اما تنها ۵ نوع آن‌ها (G1 تا G4 و G9) شایع هستند. گرچه سویه‌های روتاویروس انسانی که مشابهت‌های ژنتیکی زیادی با سویه‌های حیوانی دارند شناخته شده‌اند ولی به نظر می‌آید که انتقال از حیوان به انسان پدیده‌ی نادری باشد.

از سال ۱۹۸۲ در چین روتاویروس‌های گروه B با اپیدمی‌های وسیع متعددی از گاستروانتریت شدید در بالغین همراه بوده‌اند که در هند نیز شناسایی شده‌اند. تعداد اندکی از گاستروانتریت‌های کودکان در کشورهای مختلف سرتاسر دنیا با روتاویروس‌های گروه C مرتبط بوده‌اند.

پاتوژنز روتاویروس‌ها پس از ایجاد عفونت موجب تخریب سلول‌های رودهای بالغ در اپی‌تلیوم پرزهای قسمت پروگزیمال روده باریک می‌شوند. از دست رفتن اپی‌تلیوم جذبی پرزها با تکثیر سلول‌های غاری ترشحي همراه شده و به اسهال ترشحي می‌انجامد. آنزیم‌های حاشیه مسواکی پرزها^۲ که اختصاصی سلول‌های تمایز یافته هستند کاهش می‌یابند و این تغییرات موجب تجمع دی‌ساکاریدهای متابولیزه‌نشده و متعاقب آن اسهال اسموتیک می‌شود. مطالعاتی که بر روی موشها صورت گرفته نشان می‌دهد که یک پروتئین غیر ساختمانی روتاویروس به نام NSP4 به عنوان انتروتوکسین عمل می‌نماید و با تغییر عملکرد و نفوذپذیری سلول اپی‌تلیال به ایجاد اسهال ترشحي کمک می‌نماید. به علاوه ممکن است روتاویروس‌ها از طریق فعالسازی سیستم اعصاب رودهای موجود در دیواره روده‌ها نیز سبب ترشح مایعات شوند. اطلاعات اخیر حاکی است که آنتی‌ژنمی و ویرمی روتاویروس طی عفونت حاد روتاویروس در کودکان شایع‌تر است. اما مقادیر آنتی‌ژن و RNA در سرم بسیار کمتر از مقادیر این مواد در مدفوع است.

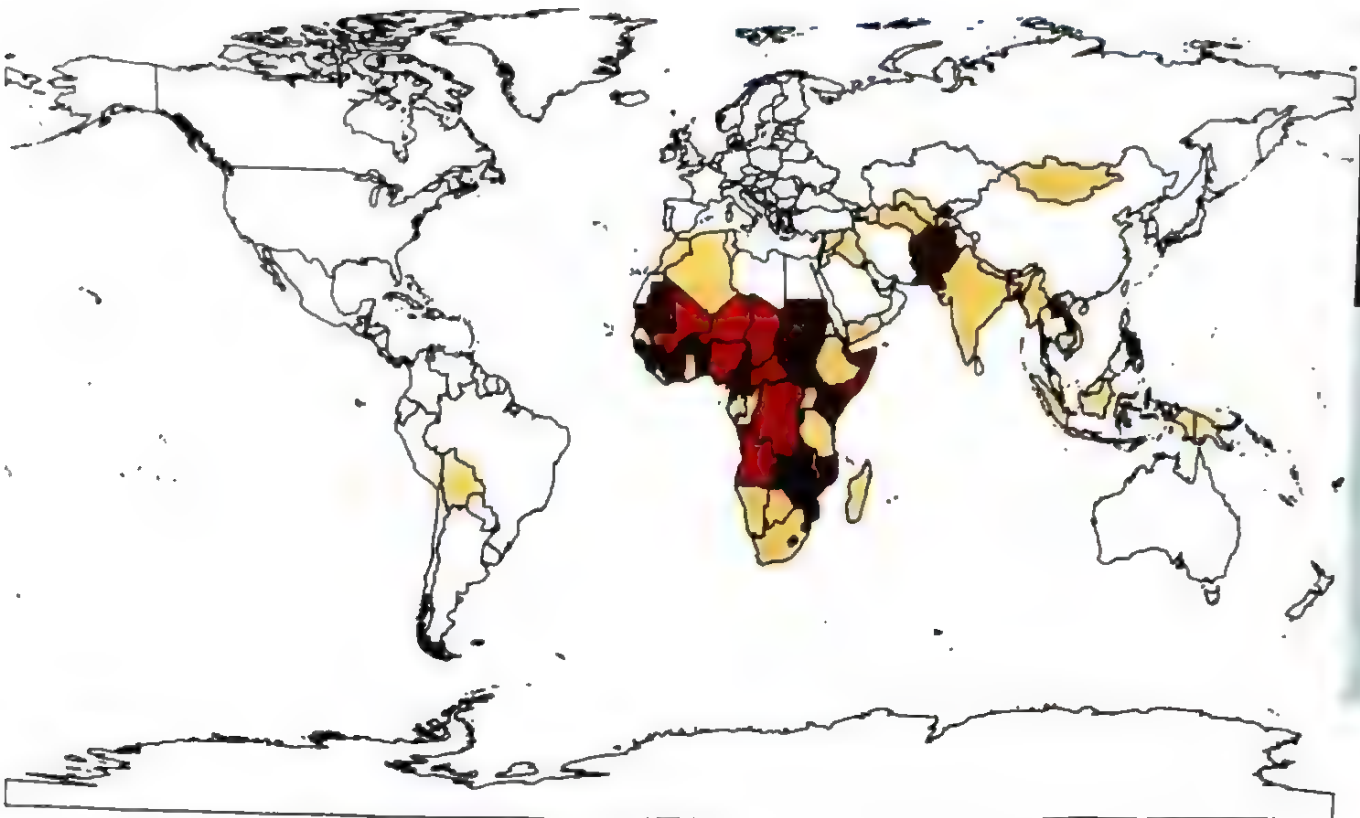
تظاهرات بالینی طیف بالینی عفونت روتاویروسی از یک

میان کودکان در کشورهای در حال توسعه، با بالاترین میزان مرگ و میر در بین کودکان آفریقای زیر صحرای بزرگ و آسیای جنوبی است (شکل ۲-۲۰۳).

نخستین عفونت‌هایی که پس از سن ۳ ماهگی رخ می‌دهند احتمالاً علامت‌دار هستند و اوج بروز بیماری در بین کودکان ۴ تا ۲۳ ماهه است. عفونت مجدد شایع است ولی شدت بیماری با هر تکرار عفونت کاهش می‌یابد. بنابراین بروز عفونت‌های شدید روتاویروسی در کودکان بزرگتر و بالغین در مقایسه با کودکان جوان‌تر شیوع کمتری دارد. با این وجود روتاویروس می‌تواند در والدین و افرادی که از کودکان مبتلا به اسهال روتاویروسی مراقبت می‌کنند، افراد دچار نقص سیستم ایمنی، مسافران، و افراد مسن نیز ایجاد بیماری نماید و باید به عنوان تشخیص افتراقی گاستروانتریت در بالغین مدنظر قرار گیرد.

در مناطق حاره‌ای، بیماری روتاویروس در کل طول سال اتفاق می‌افتد و نسبت به مناطق معتدل که بیماری غالباً در طی ماه‌های سردتر پاییز و زمستان اتفاق می‌افتد، پیک‌های فصلی کمتری دارد. قبل از پیدایش واکسن روتاویروس در ایالات متحده اپیدمی سالانه روتاویروس در منطقه جنوب غربی و در پاییز و اوایل زمستان آغاز می‌شد (اکتبر تا دسامبر) و در طول قاره مهاجرت کرده و در اواخر زمستان و فصل بهار در شمال شرق به اوج خود می‌رسید (مارس تا مه). دلیل این الگوهای اختصاصی هنوز مشخص نشده است، اما ممکن است با نرخ‌های متفاوت تولد در هر ایالت خاص مرتبط باشد که می‌تواند بر میزان تجمع نوزادان مستعد بعد از هر فصل روتاویروسی تأثیر بگذارد. پس از پاپیریزی واکسیناسیون رایج شیرخواران ایالات متحده در برابر روتاویروس در سال ۲۰۰۶، الگوی جغرافیایی - زمانی^۱ مشخصی که پیش از واکسیناسیون روتاویروس در ایالات متحده وجود داشت، به طور چشمگیری تغییر کرد و این تغییرات با کاهش چشمگیر شناسایی روتاویروس‌ها توسط شبکه‌ی ملی آزمایشگاه‌های دیده‌بان، همراه شد. علاوه بر این الگوی افزایش دو ساله‌ی فعالیت روتاویروس، در طی فصل‌های پس از واکسیناسیون ظاهر شده است.

طی حملات اسهال ناشی از روتاویروس، ویروس به مقادیر بالایی در مدفوع دفع می‌گردد (۱۰^{۱۲}-۱۰^۷ در هر گرم). معمولاً دفع ویروس‌ها که توسط EIA قابل اندازه‌گیری است طی یک هفته فروکش می‌کند ولی ممکن است در افراد دچار نقص سیستم ایمنی به مدت بیش از ۳۰ روز ادامه یابد. می‌توان با استفاده از بررسی‌های مولکولی حساس نظیر PCR، دفع



Rates per 100,000 PY:

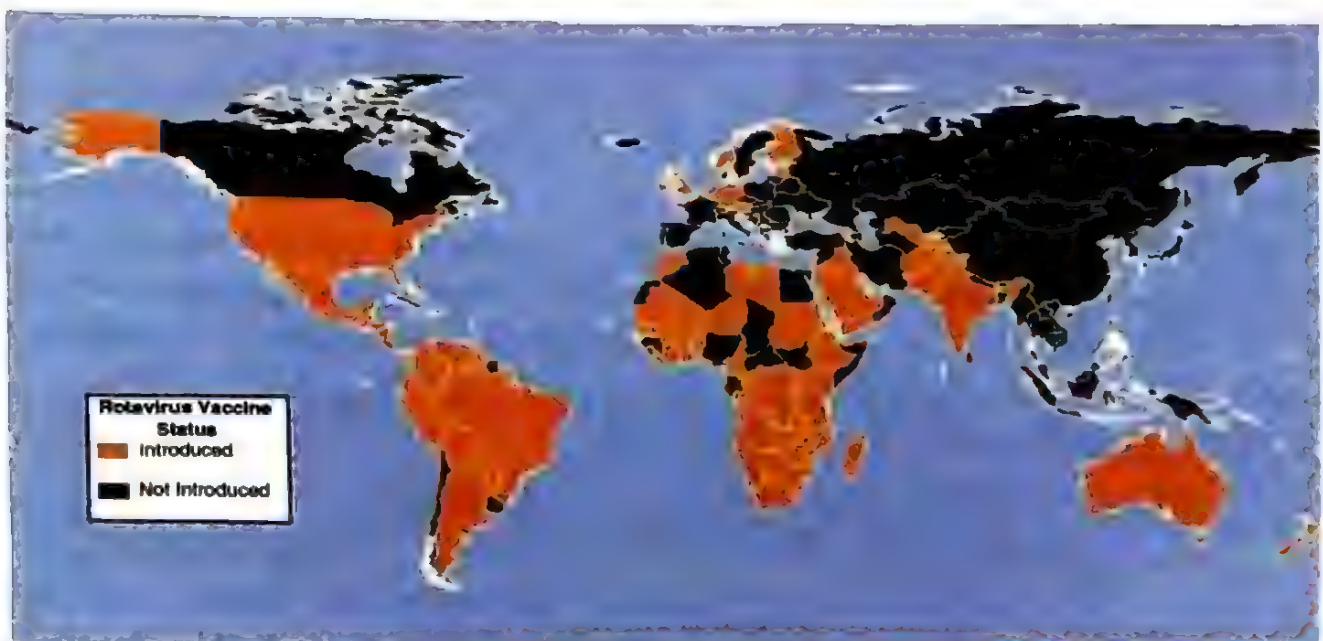
0 to <10

50 to <100

10 to <50

≥100

شکل ۲-۲۰۳ میزان مرگ‌ومیر بر اثر روتاویروس بر مبنای کشور در ۱۰۰,۰۰۰ کودک زیر ۵ سال.



شکل ۳-۲۰۳ کشورهایی که برنامه‌های واکسیناسیون ملی روتاویروس را اجرا کرده‌اند، ۳ دسامبر ۲۰۱۹.

دفع می‌شوند، معمولاً می‌توان برای تأیید تشخیص از طیف وسیعی از روش‌های EIAs موجود تجاری یا تکنیک‌های تعیین RNA ویروسی نظیر ژل الکتروفورز، هیبریدیزاسیون پروب یا PCR بهره جست.

درمان

عفونت‌های روتاویروسی

گاستروانتریت روتاویروسی می‌تواند به دهیدراتاسیون شدید منجر شود. بنابراین درمان مناسب باید بلافاصله آغاز گردد. مایع درمانی خوراکی استاندارد در اکثر کودکانی که قادر به دریافت مایعات خوراکی هستند موفقیت‌آمیز است ولی ممکن است در بیمارانی که دچار دهیدراتاسیون شدید هستند یا به علت استفراغ مکرر قادر به تحمل درمان خوراکی نمی‌باشند به جایگزینی تزریقی مایعات نیاز شود. نقش درمانی پروبیوتیک‌ها، بیسموت ساب سالیسیلات، مهارکننده‌های انکفالینازها و نیتازوکسانید در مطالعات بالینی مورد ارزیابی قرار گرفته است ولی به‌روشنی معین نشده است. از تجویز آنتی‌بیوتیک‌ها و داروهای کم‌کننده حرکات روده باید اجتناب کرد. در کودکان مبتلا به نقص ایمنی که دچار بیماری روتاویروسی مزمن علامت‌دار نیز هستند، ممکن است تجویز خوراکی ایمونوگلوبولین یا کلستروم سبب برطرف شدن علائم گردد ولی هنوز بهترین داروی انتخابی و مقدار تجویزی آن به‌خوبی مورد بررسی قرار نگرفته و اغلب تصمیمات درمانی به‌صورت تجربی انجام می‌شود.

پیشگیری تلاش برای تهیه واکسن روتاویروسی ادامه دارد. علت این تلاش این است که (براساس درصد مشابه در کشورهای کمتر توسعه‌یافته و صنعتی) پیشرفت در بهداشت بروز بیماری را کاهش نمی‌دهد. در سال ۱۹۹۸ اولین واکسن روتاویروس در ایالات متحده مورد تأیید قرار گرفت، ولی این واکسن یک سال بعد به دلیل اینکه با بروز انواژیناسیون (نوعی انسداد روده) همراه بود از بازار جمع‌آوری شد.

در سال ۲۰۰۶ نتایج امینوارکننده‌ای درباره‌ی ایمن بودن و کارایی (۹۸٪ - ۸۵ علیه بیماری شدید روتاویروس) دو واکسن

بیماری تحت بالینی تا گاستروانتریت شدید که منجر به دهیدراتاسیون تهدیدکننده حیات می‌شود، متفاوت است. پس از یک دوره کمون ۱-۳ روزه، بیماری به‌صورت ناگهانی و با استفراغ (که اغلب پیش از شروع اسهال است) آغاز می‌گردد. در یک‌سوم بیماران ممکن است درجه حرارت بدن به بالاتر از ۳۹°C نیز برسد. مدفوع به‌طور اختصاصی شل و آبکی است و به‌ندرت ممکن است حاوی گلبولهای قرمز یا سفید باشد. معمولاً علائم گوارشی در عرض ۷-۳ روز برطرف می‌شود.

در کودکان گزارشاتی مبنی بر درگیری تنفسی و عصبی به دنبال عفونت روتاویروسی وجود داشته است ولی تاکنون همراهی علت و معلولی این دو به‌اثبات نرسیده است. عفونت روتاویروسی با شرایط بالینی مختلفی همراه است (نظیر سندرم مرگ ناگهانی نوزاد، انتروکولیت نکروزان، انواژیناسیون^۱، بیماری کاوازاکی و دیابت قندی نوع I)، ولی تاکنون ارتباط این سندرم‌ها با عامل بیماری‌زا به اثبات نرسیده است.

به نظر نمی‌رسد که روتاویروس‌ها، یکی از پاتوژن‌های فرصت‌طلب اصلی در کودکان مبتلا به HIV باشد. در کودکان مبتلا به نقص شدید سیستم ایمنی، روتاویروس می‌تواند موجب اسهال طولانی همراه با دفع طولانی‌مدت ویروس گردد و در موارد نادر ممکن است انتشار سیستمیک پیدا کند. افرادی که به‌دنبال پیوند مغز استخوان دچار سرکوب ایمنی شده‌اند نیز در معرض خطر بالایی از نظر بروز انواع شدید یا حتی کشنده بیماری هستند.

ایمنی محافظت در برابر بروز بیماری روتاویروسی با حضور آنتی‌بادی IgA ترشحی اختصاصی در روده (و به‌درجاتی هم در سرم) مرتبط است. به دلیل اینکه تولید IgA اختصاصی در سطح روده‌ای ناپایدار است و عمر کوتاهی دارد، محافظت کامل در برابر بیماری نیز موقتی است. با این حال هر عفونت و عفونت مجدد بعدی به‌طور پیش‌رونده موجب برانگیختن ایمنی قویتری می‌شوند. به همین علت بالاترین شیوع بیماری شدید در کودکان مربوط به عفونت‌های اول یا دوم است. اعتقاد بر این است که حافظه ایمنولوژیک در تخفیف شدت بیماری به‌دنبال عفونت مجدد حائز اهمیت می‌باشد.

تشخیص از لحاظ بالینی تشخیص بیماری روتاویروسی از بیماری‌هایی که در اثر سایر ویروس‌های روده‌ای ایجاد می‌شود کاری دشوار است. چون مقادیر زیادی از ویروس از طریق مدفوع

جدید روتاویروس (Rota Teq, Merck، ایالات متحده) و Rotarix (Glaxo Smith Kline، بلژیک) از کارآزمایی‌های بالینی انجام شده در آمریکای شمالی، اروپا، و آمریکای لاتین به دست آمد. هم اکنون هر دو واکسن، برای ایمن‌سازی روتین تمامی شیرخواران ایالات متحده، توصیه شده و این استفاده سریع‌آسب کاهش بستری شدن به میزان بیش از ۸۰-۷۰٪ و مراجعه به اورژانس به دلیل روتاویروس در ایالات متحده شده است. به صورت غیرمنتظره، واکسیناسیون روتاویروس شیرخواران جوان منجر به فایده اضافی از نظر کاهش بیماری روتاویروس در بین کودکانی شده که واکسینه نمی‌شوند و حتی بچه‌های بزرگ‌تر و بالغینی که در برخی شرایط واجد شرایط واکسیناسیون نیستند. علت احتمالی کاهش انتقال جمعی روتاویروس به علت واکسیناسیون است - یعنی محافظت جمعی^۱. در آوریل ۲۰۰۹، سازمان بهداشت جهانی (WHO)، استفاده از واکسن‌های روتاویروس را در سراسر جهان توصیه کرد. در ماه می ۲۰۲۰، نزدیک ۱۰۰ کشور از جمله چندین کشور کم درآمد قاره‌ی آسیا و آفریقا، واکسیناسیون روتاویروس را به برنامه‌های ایمن‌سازی ملی کودکان خود وارد کردند (شکل ۳-۲۰۳). کاهش‌های عمده در مرگومیر و ابتلای شدید ناشی از اسهال دوران کودکی در بسیاری از کشورها مستند شده است. میزان بقای postmarketing خطر پایین اینتوساسپشن در برخی کشورها را مشخص کرده است؛ در هر حال، سود واکسیناسیون بیش‌تر از خطرهای آن است و تغییری در سیاست تجویز واکسن ایجاد نشده است.

همه‌گیرشناسی متفاوت بیماری روتاویروس و شیوع بیشتر عفونت همزمان با سایر پاتوژن‌های روده‌ای و همه‌گیرشناسی‌های متفاوت هم‌آسیبی‌ها^۲ و وضعیت‌های سوءتغذیه در کشورهای در حال توسعه، ممکن است اثرات منفی‌ای بر روی عملکرد واکسن‌های روتاویروس خوراکی داشته باشد، کمااینکه همین مسئله در خصوص واکسن‌های خوراکی فلج اطفال، وبا و تیفوئید در این منطقه صادق است. بنابراین، ارزیابی میزان تأثیر واکسن‌های روتاویروس در مناطق با منابع اندک آسیا و آفریقا به خصوص توصیه شده است، و این کارآزمایی‌ها هم اکنون کامل شده‌اند. هم‌چنان که مورد انتظار است، میزان تأثیر واکسن‌های روتاویروس، در این مناطق، در مقایسه با کشورهای صنعتی، متوسط (۶۵-۵۰٪) است. برخلاف کارایی نسبی، استفاده‌ی روتین واکسن روتاویروس در کشورهای آفریقایی کم‌درآمد با بار زیاد بیماری مزایای قابل توجهی برای

سلامت عمومی جامعه داشته است.

تولیدکنندگان متعددی در بازارهای نوظهور شامل هند، چین، ویتنام، اندونزی و برزیل در حال توسعه واکسن‌های روتاویروس منتخب هستند. تا آغاز در سال ۲۰۱۶، دو واکسن روتاویروس که توسط هند ساخته شدند - Rotavac (بهارات بیوتیک، هند) و Rotasiil (انستیتوی سرم، هند) - در برنامه ایمنی‌سازی روتین کودکان هند به اجرا درآمد که تاکنون در تمامی ایالات هند با گروه تولد بیش از ۲۵ میلیون توسعه یافته است. در کارآزمایی‌های انجام شده در کشورهای با درآمد پایین، کارآیی Rotavac و Rotasiil از ۳۶ تا ۶۶ درصد گسترده است که مشابه کارآیی واکسن‌های چند ملیتی در این شرایط است. در سال ۲۰۱۸ این دو واکسن توسط WHO پیش تأیید شدند و اجازه تهیه آنها با حمایت مالی از Gavi، اتحادیه واکسن، در کشورهای کم درآمد خارج از هند صادر گشت.

■ سایر عوامل ویروسی گاستروانتریت

آدنوویروس‌های روده‌ای سروتیپ ۴۰ و ۴۱ که متعلق به زیرگروه F هستند ویروس‌هایی با قطر ۷۰-۸۰ nm با DNA دورشته‌ای می‌باشند که عامل حدود ۲ الی ۱۲ درصد تمامی موارد اسهال در کودکان کم‌سن می‌باشند. برخلاف آدنوویروس‌هایی که موجب بیماری تنفسی می‌شوند، کشت آدنوویروس‌های روده‌ای در رده‌های سلولی، سخت است ولی می‌توان آنها را با روشهای EIAs تجاری موجود شناسایی کرد. آدنوویروس‌های تایپ ۳۱ و ۴۹-۴۲ با اسهال در افراد با عفونت HIV و سایر افراد با سرکوب ایمنی مرتبط دانسته شده است. آستروویروس‌ها ویروس‌هایی با قطر ۲۸-۳۰ nm با ساختمان بیست‌وجهی هستند که RNA تک‌رشته‌ای مثبت دارند. تاکنون حداقل ۷ سروتیپ از این ویروس‌ها شناسایی شده‌اند که سروتیپ I درمیان آنها از بقیه شایع‌تر است. آستروویروس‌ها عمدتاً پاتوژن‌های اطفال هستند که موجب بروز حدود ۱۰-۲ درصد گاستروانتریت‌های خفیف تا متوسط اطفال می‌شوند. دسترسی به روشهای ایمونواسی ساده برای شناسایی ویروس در نمونه‌های مدفوع و روشهای مولکولی جهت تأیید و تعیین خصوصیت سویه‌ها امکان ارزیابی کامل‌تر نقش اتیولوژیک این عوامل را فراهم آورده است.

تورویروس‌ها ویروس‌هایی با اندازه ۱۴۰-۱۰۰ nm،

عفونت‌های انترو- ویروس‌ها، پارکوویروس‌ها و رئوویروس‌ها

Jeffrey I. Cohen

۲۰۴

انتروویروس‌ها

■ طبقه‌بندی و ویژگی‌ها

علت نامگذاری انتروویروس‌ها (اعضای خانواده‌ی پیکورناویریده) به این نام، توانایی آنها در تکثیر در دستگاه گوارش می‌باشد. علی‌رغم این نام، انتروویروس‌ها علت شایع گاستروانتریت نیستند. این ویروس‌ها از بیش از ۱۱۵ سروتیپ انسانی، شامل: ۳ سروتیپ پولیوویروس، ۲۳ سروتیپ کوکساکسی ویروس A، ۶ سروتیپ کوکساکسی ویروس B، ۲۹ سروتیپ اکوویروس و انتروویروس‌های ۶۸-۷۱ و چندین نوع انتروویروس جدید (که با انتروویروس ۷۳ آغاز می‌شوند) تشکیل یافته‌اند که با تکنیک‌های مولکولی شناسایی می‌شوند. انتروویروس‌های انسانی به چهار گونه‌ی نام‌های A-D دوباره طبقه‌بندی شده‌اند. اکوویروس‌های ۲۲ و ۲۳ به عنوان پارکوویروس‌های ۱ و ۲ براساس همسانی نوکلئوتیدی اندک و تفاوت‌های در پروتئین‌های ویروسی مجدداً طبقه‌بندی شده‌اند. پایش انتروویروس‌ها و پارکوویروس‌ها که در مراکز کنترل و پیشگیری (CDC) در ایالات متحده در ۲۰۱۶-۲۰۱۴ انجام شد، نشان داد که شایع‌ترین سروتایپ انتروویروس‌ها و پارکوویروس‌ها، انتروویروس D68 (۵۵/۹٪ موارد) و بعد از آن اکوویروس ۳۰، کوکساکسی ویروس A6، اکوویروس ۱۸ و کوکساکسی ویروس B3 می‌باشند که مسئول ۷۵٪ تمامی ایزوله‌ها هستند.

انتروویروس‌های انسانی حاوی یک ژنوم RNA تک‌ رشته‌ای هستند که تولیدکننده چهار پروتئین ویروسی بوده و توسط یک کپسید بیست وجهی احاطه می‌شوند. این ویروس‌ها پوشش لیپیدی نداشته و در محیط‌های اسیدی از جمله معده پایدار می‌مانند، و نسبت به پاک‌کننده‌های حاوی کلورین حساس‌اند اما نسبت به غیرفعال‌سازی توسط ضد عفونی‌کننده‌های استاندارد (مثل الکل و شوینده‌ها) مقاوم بوده و می‌توانند چندین روز در درجه حرارت اتاق باقی بمانند.

پوشش‌دار و دارای رشته مثبت RNA هستند که به عنوان عامل به وجود آورنده گاستروانتریت در اسب‌ها (Berne virus) و گاوها (Breda virus) شناخته شده است. نقش آنها در ایجاد اسهال در انسان‌ها هنوز ناشناخته است ولی مطالعاتی که در کانادا انجام شده نشان می‌دهد که بین دفع توروویروس‌ها و بروز هر دو مورد گاستروانتریت بیمارستانی و انتروکولیت نکروزان در نوزادان ارتباط وجود دارد. برای اثبات یافته‌های فوق مطالعات بیشتری مورد نیاز است.

پیکویرناویروس‌ها، ویروس‌هایی کوچک، دوقسمتی و دارای RNA دورشته‌ای هستند که سبب گاستروانتریت در گروهی از حیوانات می‌شوند. نقش آنها در ایجاد گاستروانتریت اولیه در انسان‌ها مشخص نیست اما چندین مطالعه ارتباط بین پیکویرناویروس‌ها و گاستروانتریت در بالغین مبتلا به HIV را نشان داده‌اند.

چندین ویروس دیگر (مثلاً انتروویروس‌ها، رئوویروس‌ها، پستی‌ویروس‌ها، آیچی ویروس و پاروویروس B) در مدفوع بیماران مبتلا به اسهال مشخص شده‌اند اما نقش اتیولوژی آنها در گاستروانتریت اثبات نشده است. همچنین اسهال به عنوان یکی از علائم عفونت با چند نوع ویروس جدید که اخیراً شناخته شده و عمدتاً سبب بیماری شدید تنفسی می‌شوند، می‌باشد: SARS-CoV، ویروس آنفلوآنزای A/H5N1 و ویروس گونه آنفلوآنزای A/H1N1 که سبب پاندمی کنونی شده است.

■ برای مطالعه بیشتر

- BANYAI K et al: Viral Gastroenteritis. *Lancet* 392:175, 2018.
- BURKE R et al: Current and new rotavirus vaccines. *Curr Opin Infect Dis* 32:435, 2019.
- BURKE R et al: The burden of norovirus in the United States, as estimated based on administrative data: Updates for medically attended illness and mortality, 2001-2015. *Clin Infect Dis* ciaa438,14: 2020.
- BURNETT E et al: Global impact of rotavirus vaccination on diarrhea hospitalizations and deaths among children <5 years old: 2006-2019. *J Infect Dis* 222:1731, 2020.
- TATE JE et al: Global, regional, and national estimates of rotavirus mortality in children <5 years of age, 2000-2013. *Clin Infect Dis Suppl* 2): S96, 2016.

■ پاتوژنز و ایمنی

بیشتر اطلاعات موجود دربارهٔ پاتوژنز انتروویروس‌ها، از مطالعات انجام شده روی عفونت پولیوویروسی به دست آمده‌اند. چنین تصور می‌شود که پولیوویروس پس از خورده شدن، سلول‌های اپیتلیال مخاط دستگاه گوارش را مبتلا کرده و سپس منتشر شده و در بافت لنفوئید زیرمخاطی لوزه‌ها و پلاک‌های پی‌یر^۱ تکثیر می‌شوند. سپس ویروس به غدد لنفاوی ناحیه‌ای گسترش یافته، متعاقب آن فاز ویرمی آغاز شده و ویروس در اعضای سیستم رتیکولاندوتلیال تکثیر می‌یابد. در پاره‌ای از موارد یک ویرمی ثانویه رخ داده و ویروس در بافت‌های مختلف تکثیر شده و در بعضی اوقات موجب بیماری علامت‌دار می‌شود.

معلوم نیست که آیا پولیو ویروس‌ها در جریان ویرمی به CNS می‌رسند یا گسترش آنها از طریق اعصاب محیطی نیز صورت می‌گیرد. از آنجایی که در انسان ویرمی قبل از شروع بیماری عصبی ایجاد می‌شود، لذا گمان می‌رود که ویروس از طریق جریان خون وارد CNS می‌شود. گیرندهٔ پولیوویروسی عضوی از خانوادهٔ بزرگ ایمونوگلوبولین‌ها است. عفونت پولیوویروسی فقط محدود به نخستیان (پیرماتها) می‌باشد، این پدیده عمدتاً به علت توانایی سلول‌های نخستیان در نمایان‌سازی گیرندهٔ ویروس است. مطالعاتی که نشان دهندهٔ گیرندهٔ پولیوویروس در ناحیهٔ صفحهٔ انتهایی عضله در محل اتصال عصب به عضله هستند، این موضوع را مطرح می‌کنند که چنانچه ویروس در جریان ویرمی وارد عضله شود، می‌تواند از طریق اتصال عصب به عضله وارد اکسون شده و از آنجا نیز وارد سلول‌های شاخ قدامی نخاع شود. مطالعات انجام شده روی میمون‌ها و انواعی از موش‌های ترانس ژنیک که گیرنده‌ی پولیوویروس را بیان می‌کنند، نشان می‌دهند که در صورت قطع عصب سیاتیک، پولیوویروس پس از تزریق عضلانی به نخاع نمی‌رسد. این یافته‌ها در مجموع این احتمال را مطرح می‌کنند که پولیوویروس می‌تواند مستقیماً از طریق مسیرهای عصبی از عضله به CNS گسترش یابد.

معمولاً می‌توان پولیوویروس را ۳ تا ۵ روز بعد از عفونت و قبل از ایجاد آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده، از خون کشت داد. یک هفته بعد از عفونت هنگامی که تکثیر ویروس در مکانهای ثانویه شروع به کند شدن می‌نماید، این تکثیر در دستگاه گوارش ادامه می‌یابد. پولیوویروس تا ۳ هفته بعد از عفونت، از اورو فارنکس و تا ۱۲ هفته بعد از عفونت، از دستگاه گوارش دفع می‌گردد؛ دفع این ویروس در بیماران مبتلا به هیپوگاماگلوبولینمی می‌تواند

بیش از ۲۰ سال ادامه یابد. پولیوویروس خوراکی ضعیف‌شده می‌تواند حین تکثیر در دستگاه گوارش دچار جهش شده و طی چند روز به فتوتیپ بیماری‌زای عصبی^۲ خطرناک‌تری تبدیل شود. به هر حال، موتاسیون‌های بیشتری جهت بیماری‌زایی عصبی لازم است. یک بیمار با هیپوگاماگلوبولینمی که ۱۲ سال قبل آلوده شده بود و در حال دریافت ایمونوگلوبولین IV بود، به صورت ناگهانی مبتلا به کوآدری پلژی و فلج عضلات تنفسی شد و مرد؛ بررسی نشان داد که ویروس به توالی وحشی‌تری برگشته بود.

ایمنی هومورال و ترشحی دستگاه گوارش در کنترل عفونت‌های انتروویروسی اهمیت دارند. انتروویروس‌ها سبب تولید IgM اختصاصی (معمولاً کمتر از ۶ ماه باقی می‌ماند) و IgG اختصاصی (تا آخر عمر باقی می‌ماند) می‌شوند. پروتئین VP1 کپسید، هدف اصلی آنتی‌بادی خنثی‌کننده است، این آنتی‌بادی معمولاً موجب محافظت دائمی در برابر عفونت‌های بعدی ناشی از همان سروتیپ می‌شوند ولی موجب پیشگیری از عفونت یا دفع ویروس نمی‌گردند. انتروویروس‌ها همچنین باعث تحریک ایمنی سلولی می‌شوند ولی اهمیت این مکانیسم مشخص نیست. در بیمارانی که ایمنی سلولی آنها مختل است، بیماری شدید و غیرمعمولی در هنگام عفونت با انتروویروس‌ها دیده نشده است. در عوض، ایجاد عفونت شدید در بیماران مبتلا به آگاماگلوبولینمی اهمیت ایمنی هومورال را در کنترل عفونت‌های انتروویروسی مشخص می‌سازد. عفونت‌های منتشر انتروویروسی در دریافت‌کنندگان پیوند سلول هماتوپوئیتیک دیده شده است. آنتی‌بادی‌های IgA در کاهش تکثیر پولیوویروس‌ها در دستگاه گوارش و کاهش دفع آنها از این دستگاه نقش مهمی دارند. شیر مادر حاوی IgA اختصاصی علیه انتروویروس‌ها بوده و می‌تواند انسان‌ها را در برابر عفونت مصون سازد.

■ اپیدمیولوژی

انتروویروس‌ها گسترش جهانی دارند. بیش از ۵۰٪ عفونت‌های ناشی از انتروویروس‌های غیرپولیوویروسی و بیش از ۹۰٪ عفونت‌های پولیوویروسی به صورت تحت بالینی می‌باشند. در صورت بروز، علائم معمولاً غیراختصاصی بوده و همراه با تب رخ می‌دهند؛ تنها تعداد کمی از این عفونت‌ها با سندرم‌های بالینی اختصاصی همراه هستند. دوره نهفتگی در اکثر عفونت‌های انتروویروسی بین ۲ تا ۱۴ روز متغیر است، ولی

■ تظاهرات بالینی

عفونت با پولیوویروس اکثر عفونت‌های پولیوویروسی بدون علامت هستند. پس از یک دوره نهفتگی ۳ تا ۶ روزه، حدود ۵٪ بیماران با یک بیماری خفیف (پولیومیلیت ناقص) و با علائمی مثل تب، بی‌حالی، گلودرد، بی‌اشتهایی، درد عضلانی و سردرد مراجعه می‌کنند. شرایط فوق معمولاً ظرف ۳ روز برطرف می‌گردد. حدود ۱٪ بیماران نیز با مننژیت آسپتیک (پولیومیلیت غیرفلجی) مراجعه می‌کنند. بررسی CSF نشان‌دهنده پلئوسیتوز لنفوسیتیک، سطح گلوکز طبیعی و سطح پروتئین طبیعی یا کمی افزایش یافته می‌باشد. ممکن است در اواصل بیماری لکوسیت‌های پلی‌مورفونوکلئر در CSF وجود داشته باشند. در بعضی از بیماران، خصوصاً کودکان، بی‌حالی و تب قبل از شروع مننژیت آسپتیک ایجاد می‌شوند.

پولیومیلیت فلج‌کننده ناشایع‌ترین تابلوی بیماری، بیماری فلجی می‌باشد پس از یک یا چند روز، به دنبال علائم مننژیت آسپتیک، بیمار دچار درد شدید پشت، گردن و عضله شده و ضعف حرکتی نیز سریعاً یا به تدریج آغاز می‌شود. در بعضی موارد به نظر می‌رسد که بیماری دارای دو فاز است، به این صورت که پس از مننژیت آسپتیک ابتدا بهبودی آشکار پدید می‌آید و سپس (۱ یا ۲ روز بعد) مجدداً تب ظاهر شده و فرد فلج می‌شود؛ این شکل بیماری در کودکان شایعتر از بزرگسالان است. معمولاً ضعف غیرقرینه بوده و بیشتر در پروگزیمال اندام است تا در دیستال؛ همچنین ممکن است پاها (شایعترین محل)، بازوها، یا عضلات شکمی، سینه‌ای یا بولبار را نیز درگیر کند. فلج در جریان فاز تب‌دار بیماری پدید آمده و معمولاً پس از قطع تب پیشرفت نمی‌کند. احتباس ادراری نیز ممکن است ایجاد شود. در معاینه، ضعف، فاسیکولاسیون، کاهش تون عضلانی و کاهش یا از بین رفتن رفلکس‌ها در نواحی درگیر دیده می‌شود. گاهی اوقات پیش از آنکه رفلکسها از بین بروند، یک هیپررفلکسی موقتی بوجود می‌آید. بیماران به کرات از علائم حسی شاکی هستند ولی معاینات ابژکتیو حسی اغلب با نتایج طبیعی همراه هستند. فلج بولبار (بصل‌النخاع) موجب دیسفاژی، اشکال در نگهداری ترشحات یا دیسفونی می‌گردد. ممکن است نارسایی تنفسی به علت آسپیراسیون، درگیری مرکز تنفس در بصل‌النخاع (Medulla) یا فلج اعصاب قرنیک یا بین دنده‌ای نیز رخ دهد.

معمولاً کمتر از یک هفته طول می‌کشد.

عفونت انتروویروسی در مناطقی که وضعیت اجتماعی-اقتصادی نامناسبی دارند، خصوصاً در مناطق پرجمعیت گرمسیری که سطح بهداشتی آنها پائین است، شایعتر است. بیشترین موارد عفونت در شیرخواران و کودکان خردسال دیده می‌شود؛ بیماری‌های شدید بیشتر در چند روز اول زندگی و در کودکان بزرگتر و بالغین رخ می‌دهد. در کشورهای درحال توسعه که کودکان در سنین پایین مبتلا می‌شوند، عفونت پولیوویروسی کمتر با فلج همراه است؛ حال آنکه در کشورهای که وضعیت بهداشتی مناسبتری دارند، احتمال سرونکاتیو بودن، ابتلا به عفونت و فلج شدن در کودکان بزرگتر و بزرگسالان بیشتر است. آنتی‌بادی‌های مادری که به‌طور غیرفعال کسب می‌شوند، خطر ابتلا به عفونت علامت‌دار را در نوزادان کاهش می‌دهند. کودکان خردسال بیشتر از همه انتروویروس‌ها را دفع می‌کنند و معمولاً بیمار شاخص^۱ در همه‌گیرهای خانوادگی هستند. در مناطق معتدل عفونت‌های انتروویروسی بیشتر در تابستان و پائیز رخ می‌دهند ولی در مناطق گرمسیری هیچ الگوی فصلی واضحی وجود ندارد.

بیشتر انتروویروس‌ها عمدتاً به شیوه‌ی مدفوعی - دهانی یا شیوه دهانی - دهانی منتقل می‌شوند. بیشترین میزان عفونت‌زایی بیماران، در فاصله کمی قبل و بعد از شروع بیماری علامت‌دار یعنی زمانی که ویروس در مدفوع و گلو وجود دارد، می‌باشد. خوردن غذا یا آب آلوده به ویروس نیز می‌تواند سبب بیماری گردد. تعداد مشخصی از انتروویروس‌ها (نظیر انتروویروس ۷۰ که موجب کونژنکتیویت هموراژیک حاد می‌شود) می‌توانند از طریق تلقیح مستقیم ویروس از دست به چشم منتقل شوند. انتقال از طریق هوا در مورد ویروس‌هایی که موجب بیماری دستگاه تنفس می‌شوند (مثل کوکساکسی ویروس A21) اهمیت دارد. انتروویروس‌ها همچنین می‌توانند از طریق جفت از مادر به جنین منتقل شده و بیماری شدیدی را در نوزاد تازه متولد شده بوجود آورند. انتقال انتروویروس‌ها از طریق تزریق خون یا گزش حشرات مسجل نشده است. گسترش بیمارستانی کوکساکسی ویروس و اکوویروس در شیرخوارگاه‌های بیمارستانی اتفاق افتاده است. طفیان‌های انتروویروس با سطوح ایمنی از قبل موجود در مقابل سروتیپ‌های خاص و میزان تولد مرتبط هستند.

۱- به اولین بیمار در یک همه‌گیری، مورد شاخص یا می‌گویند -
index case مترجم.

جدول ۱-۲۰۴. تظاهرات شایع ناشی از سروتیپ‌های انتروویروس

(سروتایپ) ویروس نشان

تظاهرات	کوکساکسی ویروس	اکوویروس (E) و انتروویروس (Ent)
کونژنکتیویت هموراژیک حاد	A24	E70
مننژیت آسپتیک	A24,7,9,10; B1-5	E4,6,7,9,11,13,16,18,19,30,33; Ent70,71
انسفالیت	A9; B1-5	E3,4,6,7,9,11,18,25,30; Ent71
اگزانتم	A4,6,5,9,10,16; B1,3-5	E4-7,9,11,16-19,25,30; Ent71
بیماری منتشر نوزادان	B1-5	E4-7,9,11,14,16,18,19
بیماری دست، پا و دهان	A5-7,9,10,16; B1,2,5	Ent71
هرپانژین	A1-10,16,22; B1-5	E6,9,11,16,17,25,30; Ent71
میوکاردیت، پریکاردیت	A4,9,16; B1-5	E6,9,11,22
فلج	A4,7,9; B1-5	E2-4,6,7,9,11,18,30; EntD68,70,71
درد پلور (pleurodynia)	A1,2,4,6,9,10,16; B1-6	E1-3,6,7,9,11,12,14,16,19,24,25,30
پنومونی	A9,16; B1-5	E6,7,9,11,12,19,20,30; EntD68,71

درگیری شدید مدولاری ممکن است منجر به کلاپس گردش خون شود. اکثر بیماران مبتلا به فلج، چند هفته تا چند ماه پس از عفونت بعضی از عملکردهایشان را باز می‌یابند. عوارض عصبی در نزدیک به دوسوم بیماران باقی می‌مانند.

در افراد مسن، زنان حامله و افرادی که فعالیت شدید داشته یا در زمان علائم CNS دچار تروما شده باشند، فلج شایعتر است. تونسیلکتومی بیمار را مستعد پولیومیلیت بولبار (بصل النخاع) می‌کند، همچنین تزریقات عضلانی خطر فلج را در اندام(های) درگیر افزایش می‌دهد.

پولیومیلیت مرتبط با واکسن خطر گسترش پولیومیلیت به دنبال واکسیناسیون خوراکی حدود ۱ مورد در هر ۲/۵ میلیون دوز است. در میان افراد مبتلا به نقص سیستم ایمنی خصوصاً افرادی که دچار هیپو یا آگاماگلوبینمی هستند این خطر حدود ۲۰۰۰ برابر بیشتر است. قبل از سال ۱۹۹۷ در آمریکا شیوع پولیومیلیت به دنبال واکسن به‌طور متوسط ۸ مورد در سال بود (هم در افرادی که واکسن زده‌اند و هم در کسانی که با آنها تماس داشت‌اند). با تغییراتی که در سال ۱۹۹۷ نخست در رژیم متوالی واکسن پولیویروس غیرفعال (IPV) و واکسن خوراکی پولیویروس (OPV) و سپس در سال ۲۰۰۰ در تمامی رژیم‌های IPV حاصل شد، تعداد موارد پولیومیلیت به دنبال واکسن کاهش یافته است. از سال ۱۹۹۷ تا ۱۹۹۹، ۶ مورد از این

گونه موارد در ایالات متحده گزارش شدند ولی از سال ۱۹۹۹ گزارشی در این زمینه وجود نداشته است.

سندرم پس از پولیو^۱ این سندرم با شروع جدید ضعف، خستگی، فاسیکولاسیون و درد همراه با آتروفی مضاعف گروه عضلانی که در فلج اولیه ۴۰-۲۰ سال پیش درگیر شده بودند، ظاهر می‌کند. این سندرم در زنان شایعتر بوده و با گذشت زمان از بیماری حاد نیز شایعتر می‌شود. شروع آن بی‌سروصدا بوده و در بعضی موارد ضعف عضلانی به عضلاتی که در بیماری اولیه درگیر نشده بودند نیز گسترش می‌یابد. پیش‌آگهی این سندرم معمولاً خوب است؛ پیشرفت ضعف عضلانی معمولاً آهسته بوده و دوره‌هایی از عدم پیشرفت ضعف عضلانی متغیر بین ۱ تا ۱۰ سال نیز وجود دارند. به نظر می‌رسد که سندرم پس از پولیو به علت اختلال عملکرد پیشرونده و تخریب آن دسته از نورون‌های حرکتی است که تخریب نورون‌ها را در عفونت اولیه جبران کرده‌اند و علت آن عفونت پایدار یا فعالیت مجدد پولیویروس نیست.

سایر انتروویروس‌ها تعداد موارد بیماری علامت‌دار انتروویروسی بجز پولیویروس در ایالات متحده سالانه حدود ۵

1- postpolio syndrome

تحریک‌پذیری نیز ممکن است وجود داشته باشد. در بعضی از موارد ممکن است یک بیماری تب‌دار پدید آید که فروکش کرده ولی چند روز بعد همراه با علائم مننژیت برگردد. سایر تظاهرات سیستمیک مثل اسهال، میالژی، راش، پلوروپنی، میوکاردیت و هرپانژین می‌توانند نشانگر وجود یک علت انتروویروسی باشند. بررسی CSF همیشه نشان‌دهنده پلئوسیتوز است؛ شمارش سلول CSF نشان‌دهنده شیفت از غلبه نوتروفیل به سمت لنفوسیت طی یک روز از تظاهر است و شمارش کلی سلول از ۱۰۰۰ سلول در میکرولیتر تجاوز نمی‌کند. سطح گلوکز CSF معمولاً طبیعی (برخلاف گلوکز پایین CSF در اوریون) و پروتئین طبیعی یا کمی افزایش یافته می‌باشند. در بعضی موارد رد کردن مننژیت باکتریایی که به‌طور نسبی درمان شده ممکن است مشکل باشد. مننژیت انتروویروسی در آب‌وهوای معتدل در تابستان و پاییز شایع‌تر است در حالی که مننژیت ویروسی که در اثر سایر عوامل بوجود آمده باشد در زمستان و بهار از شیوع بالاتری برخوردار است. معمولاً علائم ظرف یک هفته برطرف می‌شوند، ولی تغییرات CSF ممکن است تا چند هفته باقی بماند. مننژیت انتروویروسی اغلب در بالغین شدیدتر از کودکان است. برجاماندن عارضهٔ عصبی نادر بوده و اکثر بیماران پیش‌آگهی عالی دارند.

شیوع انسفالیت انتروویروسی بسیار کمتر از شیوع مننژیت آسپتیک انتروویروسی است. گاهی ممکن است مواردی از مننژیت انتروویروسی شدیداً التهابی با نوع خفیفی از انسفالیت عارضه‌دار شود که این حالت براساس لتارژی پیش‌رونده، گیجی (disorientation) و در بعضی موارد تشنج، تشخیص داده می‌شود. با شیوع کمتر ممکن است انسفالیت اولیه‌ی شدید نیز ایجاد شود. تخمین زده می‌شود که حدود ۱۰ تا ۳۵٪ موارد انسفالیت ویروسی ناشی از انتروویروس‌ها باشند. معمولاً بیمارانی که سیستم ایمنی سالم دارند، پیش‌آگهی خوبی دارند. ممکن است بیماران دچار هیپو گاما گلوبولینمی، آگاما گلوبولینمی یا نقص ایمنی توأم و شدید به مننژیت یا انسفالیت مزمن مبتلا گردند؛ حدود نیمی از این بیماران دچار یک سندرم شبیه درماتومیزیت همراه با ادم محیطی، راش و میوزیت می‌باشند. ممکن است این بیماران هپاتیت مزمن نیز داشته باشند. در زمان دریافت درمان جایگزینی ایمونوگلوبولین، ممکن است یک بیماری عصبی در فرد بوجود آید که شایع‌ترین

تا ۱۰ میلیون مورد تخمین زده می‌شود. انتروویروس‌ها شایع‌ترین عامل مننژیت آسپتیک و بیماری‌های تب‌دار غیراختصاصی در نوزادان می‌باشند. احتمال ایجاد بعضی از سندرم‌های بالینی خاص با بعضی از سروتیپ‌های خاص بیشتر است (جدول ۱-۲۰۴).

بیماری تب‌دار غیراختصاصی (گریپ تابستانی)^۱ شایع‌ترین تظاهر بالینی عفونت انتروویروسی یک بیماری تب‌دار غیراختصاصی می‌باشد. پس از یک دورهٔ نهفتگی ۳ تا ۶ روزه، بیماران با یک تب حاد، بی‌حالی و سردرد مراجعه می‌کنند. گاهی علائم دستگاه تنفس فوقانی و در بعضی از موارد تهوع و استفراغ نیز وجود دارد. غالباً علائم ۳ تا ۴ روز طول کشیده و بیشتر بیماران طی یک هفته بهبود می‌یابند. درحالی‌که عفونت با سایر ویروس‌های تنفسی، اغلب در اواخر پائیز تا اوایل بهار رخ می‌دهند ولی بیماری تب‌دار انتروویروسی بیشتر در تابستان و اوائل پائیز رخ می‌دهد.

بیماری منتشر نوزاد بیشتر عفونت‌های جدی انتروویروسی شیرخواران طی هفته اول زندگی رخ می‌دهند، با این وجود بیماری شدید می‌تواند تا سه ماهگی نیز پدید آید. بیماری در نوزادان اغلب به صورت یک بیماری شبیه سپسیس باکتریال همراه با تب، تحریک‌پذیری و لتارژی (خواب‌آلودگی) تظاهر می‌نماید. اختلالات آزمایشگاهی عبارت‌اند از: لکوسیتوز با شیفت به چپ، ترومبوسیتوپنی، افزایش مقادیر تست‌های عملکردی کبد و پلئوسیتوز CSF. بیماری می‌تواند با میوکاردیت و کاهش فشارخون، هپاتیت فولمینانت و انعقاد داخل عروقی منتشر، مننژیت یا مننگوانسفالیت یا پنومونی عارضه‌دار گردد. افتراق عفونت انتروویروسی نوزادان از سپسیس باکتریال ممکن است مشکل باشد ولی سابقهٔ بیماری شبه‌ویروسی اخیر در مادر کمک‌کننده است.

مننژیت آسپتیک و انسفالیت انتروویروس‌ها عامل ۹۰ درصد موارد مننژیت آسپتیک در کودکان و بزرگسالان جوانی است که می‌توان در آنها ویروس عامل را شناسایی کرد. بیماران مبتلا به مننژیت آسپتیک به صورت تپیک با یک تب حاد، لرز، سردرد، فتوفوبی و درد هنگام حرکت چشمها مراجعه می‌کنند. تهوع و استفراغ نیز شایع است. در معاینه این بیماران مننژیسموس بدون علائم عصبی کانونی وجود دارد؛ خواب‌آلودگی یا

پاتوژن در این موقعیت آن اکوویروس‌ها (خصوصاً اکوویروس ۱۱) هستند.

بیماری فلجی ناشی از انتروویروس‌های غیر از پولیوویروس به صورت اسپورادیک (تک‌گیر) رخ داده و معمولاً خفیف‌تر از بیماری فلج اطفال هستند. بیشتر موارد این بیماری‌های فلجی ناشی از انتروویروس‌های ۷۰ یا ۷۱ یا کوکساکسی ویروس‌های A7 یا A9 می‌باشند. سندرم گیلن باره^۱ نیز با عفونت انتروویروسی در ارتباط است. با وجودی که بعضی از مطالعات احتمال ارتباط بین انتروویروس‌ها و سندرم خستگی مزمن را مطرح کردند ولی بیشتر مطالعات اخیر چنین ارتباطی را نشان نداده‌اند.

میلیت شل حاد بیماران مبتلا به میلیت شل حاد با تب یا علایم تنفسی تظاهر می‌یابند و طی چند ساعت تا چند روز به سمت فلج شل در یک یا چند اندام پیشرفت می‌کنند. بیماری در کودکان خیلی شایع‌تر است. به‌طور کمتر شایع، بیماری می‌تواند بر اعصاب کرانیال و عضلات تنفسی یا بولبار اثر بگذارد. همانند پولیو و برخی از انتروویروس‌های دیگر، بیماری بر سلول‌های شاخ قدامی در طناب نخاعی اثر می‌گذارد؛ تغییرات ماده خاکستری می‌تواند در MRI طناب نخاعی دیده شود. CSF پلئوسیتوز لنفوسیتی و اغلب افزایش خفیف پروتئین را نشان می‌دهد. موارد میلیت شل حاد از ۲۰۱۲، در اواخر تابستان یا اوایل پاییز رخ داده‌اند. مطالعات متعددی آنتی‌بادی‌هایی علیه انتروویروس‌ها در CSF را نشان داده‌اند؛ آنتی‌بادی علیه انتروویروس D68 شایع‌ترین مورد کشف شده است. در حالی که انتروویروس D68 در نمونه‌های تنفسی، مدفوع و نازوفازنژیال بیماران مبتلا به میلیت شل حاد تشخیص داده شده، ولی ویروس به ندرت در CSF تشخیص داده شده است. درمان حمایتی است و اغلب بیماران دچار نقایص عصبی پایدار می‌شوند.

Pleurodynia (بیماری Bronholm) بیماران مبتلا به پلورودینی با تب حاد، حملات درد پلورتیک قفسه سینه یا قسمت فوقانی شکم مراجعه می‌کنند. درد قفسه سینه در بزرگسالان شایع‌تر و درد شکمی در کودکان شایع‌تر است. حملات شدید درد که مثل فرورفتن چاقو است، معمولاً ۱۵ تا ۳۰ دقیقه طول کشیده و با تعریق و تاکی‌پنه همراه هستند. طی یک ساعت پس از شروع حمله، تب به اوج خود می‌رسد و با بهبود یافتن درد فروکش می‌کند. عضلات مبتلا در لمس حساس بوده

ممکن است در سمع ریه‌ها صدای مالشی پرده جنب شنیده شود. معمولاً شمارش گلبول‌های سفید و رادیوگرافی قفسه‌سینه طبیعی هستند. اکثر موارد این بیماری ناشی از کوکساکسی ویروس B بوده و در اپیدمی‌ها پدید می‌آیند. علائم طی چند روز برطرف می‌شوند و عود بیماری نادر است. درمان شامل تجویز داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی یا گرم کردن عضلات مبتلا است.

میوکاردیت و پریکاردیت تخمین زده می‌شود که انتروویروس‌ها عامل نزدیک به یک‌سوم موارد میوکاردیت حاد باشند. در بعضی از موارد پریکاردیت و میوکاردیت حاد، کوکساکسی ویروس B و RNA آن در مایع پریکارد و بافت میوکارد شناسایی شده‌اند. اکثر موارد پریکاردیت یا میوکاردیت انتروویروسی در نوزادان، نوجوانان یا جوانان رخ می‌دهند. بیش از دوسوم بیماران مذکر هستند. معمولاً بیماران با یک عفونت دستگاه تنفس فوقانی مراجعه می‌کنند که متعاقب آن تب، درد قفسه سینه، تنگی نفس، آریتمی و گاهی نارسایی قلب نیز رخ می‌دهند. در نیمی از موارد صدای مالش پریکاردی^۲ مشخص بوده و نوار قلب بیماران صعود قطعه ST یا اختلالات ST و موج T را نشان می‌دهد. سطح سرمی آنزیم‌های میوکاردی اغلب افزایش یافته است. معمولاً نوزادان به بیماری شدید مبتلا می‌شوند درحالی که اکثر کودکان بزرگتر و بزرگسالان کاملاً بهبود می‌یابند. تا ۱۰٪ موارد به سمت کاردیومیوپاتی اتساعی مزمن پیشرفت می‌کنند. پریکاردیت کانستریکتیو مزمن نیز ممکن است از عوارض این بیماری باشد.

اگزانتهم^۳ عفونت انتروویروسی عامل اصلی اگزانتهم کودکان در تابستان و پاییز می‌باشد. باوجود اینکه بسیاری از انتروویروس‌ها موجب اگزانتهم می‌شوند ولی تیپ‌های مشخصی از انتروویروس‌ها با سندرم‌های اختصاصی ارتباط دارند. اکوویروس‌های ۹ و ۱۶ در بسیاری از موارد با اگزانتهم و تب همراه هستند. ممکن است راش‌های مجزا یا به هم پیوسته بوده و از صورت شروع شده و به تنه و اندام‌ها گسترش یابند. اکوویروس ۹، شایع‌ترین علت راش‌های سرخجه‌ای شکل^۴ (مجزا) می‌باشد. برخلاف راش‌های ناشی از سرخجه، راش‌های انتروویروسی در تابستان ایجاد شده و با لنفادنوپاتی همراه نیستند. راش‌های

1- Guillain- Barré syndrome

2- pericardial friction rub 3- Exanthems

4- rubelliform



شکل ۱-۲۰۴ جوش‌های وزیکولار (A) دست و (B) زانو و (C) دهان در یک پسر بچه‌ی ۶ ساله با عفونت کوکسانی ویروس A6. (D) ریزش برخی از ناخن‌های انگشتان او دو ماه بعد.

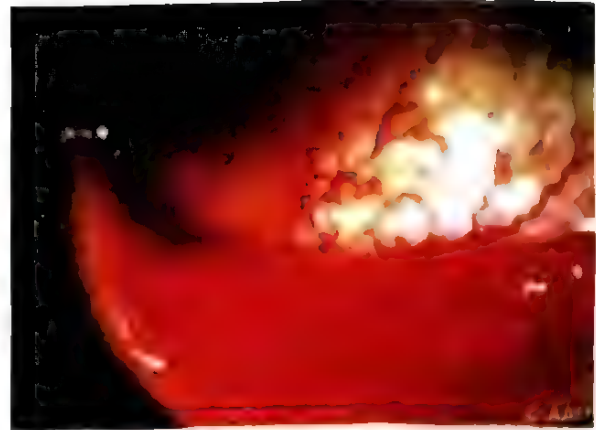
تبدیل به تاول^۵ شده و سریعاً زخمی گردند. حدود یک‌سوم بیماران دارای ضایعاتی روی کام، زبان کوچک یا چین‌های لوزه می‌باشند، همچنین روی پاها (از جمله کف پا) یا باسن یک‌سوم از بیماران نیز، راش ظاهر می‌شود. راش‌های جنرالیزه نیز گزارش شده است. این بیماری شدیداً عفونت‌زا بوده و میزان سرایت در کودکان خردسال نزدیک به ۱۰۰٪ می‌باشد. معمولاً ضایعات ظرف مدت یک هفته از بین می‌روند. اکثر موارد این بیماری ناشی از کوکساکسی ویروس A16 یا انتروویروس ۷۱ می‌باشند.

در سال ۱۹۹۸، یک اپیدمی با انتروویروس ۷۱ در تایوان، موجب پدید آمدن هزاران مورد از بیماری دست، پا و دهان یا هرپانژین گردید (به ادامه مطلب مراجعه کنید). عوارض شدید متعاقب این اپیدمی شامل بیماری CNS، میوکاردیت و خونریزی

روزئولا مانند بعد از قطع تب و همراه با ماکول و پاپول روی صورت و تنه ایجاد می‌گردند. اگزانتهم بوستون^۱ که عامل آن اکوویروس ۱۶ است، نوعی راش روزئولا مانند است. سایر راش‌های ناشی از انتروویروس‌ها عبارت‌اند از: اریتم مولتی‌فرم (شکل ۲۴-۸۱) و وزیکولر، اریتم کهیری^۲، اریتم پتشی مانند، بولوس یا ضایعات پورپوریک. همچنین ممکن است انانتهم نیز پدید آید که شامل ضایعاتی شبیه نقاط کوپلیک است^۳ که در سرخک دیده می‌شود (شکل ۲-۸۱).

بیماری دست - پا و - دهان^۴ (شکل ۱-۲۰۴) بیماران مبتلا به این بیماری پس از یک دوره نهفتگی ۴ تا ۶ روزه با تب، بی‌اشتهایی و بی‌حالی مراجعه می‌کنند؛ متعاقب این تظاهرات، گلودرد ایجاد شده و وزیکول‌هایی (شکل ۲۲-۸۱) روی مخاط دهانی و غالباً روی زبان پدید می‌آیند و پس از آن ضایعات وزیکولار دردناکی در پشت دست‌ها که گاهی با درگیری کف دست‌ها نیز همراه هستند، ایجاد می‌شوند. ممکن است وزیکول‌ها

1- Boston exanthema 2- urticarial
3- Koplik's spots
4- Hand-Foot and Mouth Diseases
5- bullae



شکل ۲-۲۰۴ کونژنکتیویت خونریزی‌دهنده حاد به علت انتروویروس ۷۰.

علت کوکساکسی ویروس A6 در چندین ایالت ایالات متحده روی داد و ۱۹٪ افراد آلوده، بستری شدند.

هرپانژین معمولاً هرپانژین توسط کوکساکسی ویروس A ایجاد شده و به صورت یک تب حاد، گلودرد، بلع دردناک و ضایعات پاپولوویکولر سفید مایل به خاکستری در زمینهٔ اریتماتو که زخمی می‌شوند، تظاهر می‌کند. این ضایعات که می‌توانند تا هفته‌ها باقی بمانند، روی کام نرم، چینهای قدامی لوزه‌ها و زبان کوچک ایجاد شده و در قسمت خلفی دهان متمرکز می‌شوند. برخلاف استئوماتیت هرپسی، هرپانژین انتروویروسی با ژنویوت همراه نیست. فارنژیت لنفونولار حاد که با کوکساکسی ویروس A10 همراه است به صورت ندول‌های سفید یا زرد در اوروفارنکس خلفی تظاهر می‌یابد که توسط اریتم احاطه شده است. این ضایعات زخمی نمی‌شوند.

ریوی بودند. حدود ۹۰٪ کسانی که فوت کردند کودکان ۵ ساله یا کوچکتر بودند که این مرگ‌ها در اثر ادم ریوی یا خونریزی ریوی رخ دادند. بیماری CNS عبارت بودند از: مننژیت آسپتیک، فلج شل (شبیه به فلج اطفال) و رومبوانسفالیت همراه با میوکلونوس و ترمور یا آتاکسی. متوسط سن بیماران مبتلا به عوارض CNS ۲/۵ سال بود. MRI در بیشتر بیماران مبتلا به انسفالیت، ضایعاتی را در ساقه مغز نشان می‌داد. پیگیری ۶ ماههٔ کودکان، حاکی از دیسفاژی، فلج اعصاب کرانیال، هیپوونتیلیاسیون، ضعف اندام و آتروفی ادامه یافته بود و بعد از ۳ سال، سکل‌های عصبی پایدار همراه با نمو تأخیری و اختلال عملکرد شناختی ثبت شدند.

اپیدمی‌های سالانه عفونت انتروویروس ۷۱ از سال ۲۰۰۸ در چین اتفاق افتاد که در آن سالانه نزدیک به هزاران عفونت و صدها مورد مرگ رخ داد. این عفونت‌ها با تب، راش، انسفالیت ساقه مغز با تکان‌های (حرکات غیرارادی ناگهانی) میوکلونیک و لرزش اندام همراه بودند. برخی از موارد بیماری به سمت تشنج و کما پیشرفت کردند. یافته‌های ریوی شامل ادم ریوی و خونریزی بود. در حالی که سطح کراتین کیناز MB گاهی بالا بود اما به طور کلی نکرور میوکارد یافت نشد.

اپیدمی‌های دوره‌ای در هر ۲-۳ سال در سایر کشورهای آسیایی اتفاق می‌افتد. در حالی که، این ویروس به میزان کم‌تری در ایالات متحده، اروپا و آفریقا در حال گردش است. در ایالات متحده، بیماری دست - پا - و دهان به طور رایج به علت کوکساکسی ویروس A16 است. در فاصله‌ی نوامبر ۲۰۱۱ و فوریه ۲۰۱۲، همه‌گیری‌های بیماری دست - پا - و دهان به

کونژنکتیویت خونریزی‌دهنده حاد بیماران مبتلا به کونژنکتیویت هموراژیک حاد با یک درد شدید چشمی با شروع حاد، تاری دید، فتوفوبی و ترشحات آبکی از چشم مراجعه می‌کنند. در معاینه این بیماران ادم، کموریس و خونریزی زیر ملتحمه وجود داشته و اغلب کراتیت نقطه‌ای^۱ و فولیکولهای ملتحمه‌ای نیز مشاهده می‌شوند (شکل ۲-۲۰۴). غالباً آدنویاتی پری‌اوریکولار نیز وجود دارد. اپیدمی‌ها و گسترش‌های بیمارستانی این بیماری ناشی از انتروویروس ۷۰ و کوکساکسی ویروس A24 هستند. شیوع‌های اخیر به علت کوکساکسی ویروس A24 در چین و هند (۲۰۱۰)، ژاپن (۲۰۱۱) و تایلند (۲۰۱۴) بوده‌اند. نشانه‌های سیستمیک شامل سردرد و تب در ۲۰٪ بیماران بوجود آمده و معمولاً بهبودی طی ۱۰ روز کامل می‌شود. شروع ناگهانی و دوره کوتاه بیماری به افتراق کونژنکتیویت هموراژیک حاد از دیگر عفونت‌های چشمی نظیر عفونت‌های ناشی از آدنوویروس و کلامیدیا تراکوماتیس کمک می‌کند. در جریان اپیدمیها، بعضی از موارد کونژنکتیویت هموراژیک حاد ناشی از انتروویروس ۷۰ با فلج همراه بوده‌اند.

سایر تظاهرات انتروویروس‌ها از علل ناشایع پنومونی کودکان و سرماخوردگی می‌باشد. از میانه‌ی اوت ۲۰۱۴ تا ژانویه ۲۰۱۵، عفونت انتروویروس D68 در بیش از ۱۰۰۰ نفر با

اندکی دارند. طی اپیدمی‌ها شناسایی عفونت‌های مخاطره‌آمیز با انتروویروس‌ها و تشخیص سویه‌های واکسن پولیوویروس از سایر انتروویروس‌های موجود در گلو یا مدفوع از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. در تمام بیماران مشکوک به پولیومیلیت باید نمونه‌های مدفوع و گلو جهت کشت و همچنین در فاز حاد و دوران نقاهت نمونه‌های سرمی تهیه گردد. در صورت مثبت‌نبودن کشت CSF، اغلب از کشت مدفوع مثبتی که طی ۲ هفته نخست شروع علائم تهیه شده برای تأیید تشخیص پولیومیلیت استفاده می‌شود. اگر به عفونت با پولیوویروس مشکوک باشیم، دو یا تعداد بیشتری نمونه مدفوع و سواب حلق باید با حداقل فاصله یک روز گرفته شود و در اسرع وقت برای انتروویروس کشت داده شود. اگر پولیوویروس جدا شود باید برای شناسایی انواع وحشی یا واکسن، به مرکز CDC ارسال شود.

از واکنش زنجیره‌ای پلیمرز - ترانس کریبتاز معکوس (PCR) برای تقویت نوکلئیک اسید ویروسی CSF، سرم، ادرار، مدفوع، ملتحمه، سواب‌های گلو و بافت‌ها استفاده می‌شود. یک سنجش PCR همه جانبه انتروویروس‌ها می‌تواند تمام انتروویروس‌های انسان را شناسایی کند. با کنترل مناسب، PCR مایع مغزی نخاعی از حساسیت (۷۰-۱۰۰٪) و ویژگی (> ۸۰٪) بالایی برخوردار است و سریعتر از کشت جواب می‌دهد. PCR مایع مغزی نخاعی هنگامی که سه روز و یا بیشتر از حمله منتهی گذشته باشد یا درگیری با انتروویروس ۷۱ باشد، کمتر احتمال مثبت شدن دارد؛ در این موارد، PCR سواب‌های رکتال یا گلوئی (اگرچه نسبت به PCR مایع مغزی نخاعی اختصاصیت کمتری دارد) باید مدنظر قرار بگیرد.

PCR سرم نیز در تشخیص نوع منتشر بیماری حساسیت و ویژگی بالایی دارد. PCR بخصوص ممکن است در تشخیص و پیگیری بیماری انتروویروسی بیماران مبتلا به نقص سیستم ایمنی که تحت درمان با ایمونوگلوبولین هستند کمک‌کننده باشد. در این افراد ممکن است کشت منفی شود. شناسایی آنتی‌ژن حساسیت کمتری نسبت به PCR دارد.

تشخیص سرولوژیک عفونت انتروویروسی به دلیل وجود تعداد بی‌شمار سروتیپ‌ها و فقدان آنتی‌ژن مشترک محدود است. در موارد نادر ممکن است نشان دادن تغییرات سرمی جهت تأیید نتایج کشت کمک‌کننده باشد ولی معمولاً کاربرد بررسی‌های سرولوژیک به مطالعات اپیدمیولوژیک محدود می‌گردد. باید سرم را به محض شروع بیماری و حدود ۴ هفته بعد جمع‌آوری و منجمد کرد. اندازه‌گیری میزان خنثی‌سازی روش دقیق‌تری برای

ناخوشی تنفسی خفیف تا شدید در ۴۹ ایالت ایالات متحده تأیید شد. تقریباً تمام موارد گزارش شده در کودکان بود و بسیاری از آنها آسم داشتند. یک مطالعه آینده‌نگر از ۳۰۰ کودک نشان داد که دفع طولانی مدت انتروویروس‌ها در مدفوع با ایجاد اوتوانتی‌بادی‌های سلول جزیره‌ای و دیابت نوع I مرتبط بود. کوکساکسی ویروس B از اتوپسی‌های به دست آمده از پانکراس تعدادی از کودکانی که تظاهر دیابت تیپ I داشتند، جداسازی شده است؛ با این حال اکثر تلاش‌ها برای جداسازی این ویروس، ناموفق بوده است. سایر بیماری‌های به علت عفونت انتروویروس، شامل پاروتیت، برونشیت، برونشولیت، لنفوسیتوز عفونی، پلی‌میوزیت، آرتریت حاد، و نفریت حاد و خناق (Croup) می‌باشد.

■ تشخیص

روش سنتی تشخیص عفونت، جداکردن انتروویروس‌ها در کشت سلولی است. علیرغم اینکه کشت‌های مدفوع، نازوفارنگس، یا گلوئی بیماران مبتلا به بیماری انتروویروسی اغلب مثبت است ولی جداکردن ویروس از این نواحی نشان‌دهنده ارتباط مستقیم با بیماری نیست، زیرا نواحی فوق اغلب در بیماران مبتلا به عفونت‌های تحت‌بالینی نیز به مدت چندین هفته به صورت کلونیزه باقی می‌مانند. جداکردن ویروس از گلو نسبت به نمونه‌های مدفوع با احتمال بالاتری از وجود بیماری همراه است، زیرا مدت زمان دفع ویروس از گلو کوتاه‌تر است. کشت نمونه‌های CSF، سرم، مایعات موجود در حفرات بدن یا بافت‌ها با شیوع کمتری مثبت می‌شوند ولی نتیجه‌ی مثبت کشت‌های فوق نشان‌دهنده‌ی بیماری انتروویروسی است. در برخی موارد ویروس را فقط می‌توان از خون یا تنها از CSF به دست آورد، بنابراین انجام کشت نواحی مختلف از اهمیت برخوردار است. در طول دوره عفونت احتمال مثبت شدن کشت‌ها در مراحل اولیه نسبت به مراحل بعدی بیشتر است. اکثر انتروویروس‌های انسانی را می‌توان طی یک هفته پس از تلقیح سلول‌های کشت شناسایی نمود. ممکن است نتیجه کشت به دلیل وجود آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده، فقدان حساسیت سلول‌های مورد استفاده، یا تهیه نامناسب نمونه‌ها منفی شود. کشت کوکساکسی ویروس A مستلزم وجود رده‌های کشت سلولی خاص یا موش‌های شیرخوار برای تلقیح است.

شناسایی سروتیپ انتروویروس‌ها عمدتاً در مطالعات اپیدمیولوژیک مفید واقع می‌شوند و بجز چند مورد، کاربرد بالینی

تعیین آنتی‌بادی‌ها است و روش ثبوت کمپلمان معمولاً از حساسیت پایین‌تری برخوردار است. تیتراژ IgM اختصاصی ویروس هم در عفونت‌های حاد و هم در عفونت‌های مزمن بالا است.

درمان

عفونت‌های انتروویروسی

اکثر عفونت‌های انتروویروسی، خفیف هستند و خودبخود برطرف می‌گردند. با این حال ممکن است در صورت وجود بیماری قلبی، کبدی یا CNS استفاده از مراقبت‌های حمایتی ویژه ضروری گردد. استفاده از ایمونوگلوبولین‌های وریدی، یا تزریق آنها درون نخاع (intrathecal) یا بطن‌های مغزی، در درمان مننژوآنسفالیت و درماتومیزیت مزمن انتروویروسی در بیماران مبتلا به هیپو یا آگاماگلوبولینمی در برخی موارد با موفقیت چشمگیری همراه بوده است. ممکن است بیماری در طول درمان تثبیت یا برطرف گردد؛ با این وجود وضعیت سلامت برخی از بیماران علیرغم درمان به‌طور تغییرناپذیری افت می‌نماید. ایمونوگلوبولین وریدی در این بیماران از بیماری شدید انتروویروس ممانعت می‌کند. در درمان برخی موارد عفونت‌های تهدیدکننده حیات در نوزادان که ممکن است آنتی‌بادی‌های مادری را کسب نکرده باشند، از تجویز وریدی ایمونوگلوبولین با تیتراژ بالای آنتی‌بادی علیه ویروس عفونت‌زا استفاده می‌شود. در یک کارآزمایی بالینی که بر روی نوزادان مبتلا به عفونت انتروویروسی صورت گرفته بود استفاده از ایمونوگلوبولین حاوی مقادیر بالای آنتی‌بادی علیه ویروس عفونت‌زا میزان ویرمی را کاهش داد؛ با این وجود مطالعه فوق برای نشان دادن فواید بالینی عمده این روش بسیار کوچک بوده است. سطح آنتی‌بادی‌های انتروویروسی برحسب روش تهیه ایمونوگلوبولین متفاوت است. کارآزمایی فاز ۲ pleconaril برای سپسیس انتروویروسی نوزادی نشان داد که در نوزادانی که عفونت‌های تأیید شده انتروویروس داشتند و با دارو درمان شده بودند زمان جهت منفی شدن PCR سرم کاهش و میزان بقا افزایش یافت، اگرچه در این مطالعه کوچک تفاوت‌ها به میزان دارای اهمیت نرسیدند؛ از زمان نوشتن این مطلب، دارو بر پایه استفاده دلسوزانه در دسترس نمی‌باشد. Vapendavir و Pocapavir نیز برای عفونت انتروویروس مورد بررسی قرار گرفتند؛ مقاومت

سریعاً در برابر OPV در یک کارآزمایی بالینی دارو ایجاد گردید. استفاده از گلوکوکورتیکوئیدها کنترااندیکه است. در طول همه‌گیری‌ها، شستشوی خوب دست‌ها و استفاده از گان و دستکش در محدود کردن انتقال بیمارستانی انتروویروس‌ها مهم است. رعایت موارد احتیاط روده‌ای به مدت ۷ روز پس از شروع عفونت انتروویروسی الزامی است. واکسن‌های غیرفعال شده‌ی انتروویروس ۷۱ در چین مجوز گرفته‌اند.

■ پیشگیری و ریشه‌کنی پولیوویروس

(فصل ۱۲۳ را نیز مطالعه کنید) پس از یک اوج ابتلای ۵۷۸۷۹ موردی با فلج اطفال در سال ۱۹۵۲ در ایالات متحده، عرضه IPV در سال ۱۹۵۵ و OPV در سال ۱۹۶۱، سرانجام بیماری ناشی از نوع وحشی پولیو ویروس را در نیمکره غربی ریشه‌کن کرد. پس از سال ۱۹۷۹ که مواردی از بیماری در گروه‌های مذهبی با ایمونیزاسیون پائین پدید آمد، فلج اطفال در ایالات متحده دیده نشده است. فلج ناشی از نوع وحشی پولیو ویروس در نیمکره غربی، آخرین بار در سال ۱۹۹۱ مشاهده شد.

در سال ۱۹۸۸، زمانی که حدود ۳۵۰/۰۰۰ مورد پولیو در ۱۲۵ کشور رخ داد، سازمان بهداشت جهانی برنامه‌ای جهت ریشه‌کن‌سازی فلج اطفال تا سال ۲۰۰۰ میلادی تدوین کرد. در مورد پولیو ویروس نوع وحشی نوع ۲ و نوع ۳ به ترتیب در سال ۲۰۱۵ و ۲۰۱۹ ریشه‌کنی آنها اعلام گردید. ثابت شده که انتقال پولیو ویروس وحشی بومی در منطقه آمریکا از سال ۱۹۹۴، در ناحیه پاسیفیک غربی از سال ۲۰۰۰، در منطقه اروپا از سال ۲۰۰۲ و در آسیای جنوب شرقی از سال ۲۰۱۴ ریشه‌کن شده است. پس از ۴۹۶ مورد نادر در ۲۰۰۱، ۲۱ کشور که قبلاً بدون پولیو بودند، موارد وارد شده از ۶ کشور اندمیک از نظر پولیو را در سال ۲۰۰۲ تا ۲۰۰۵ گزارش کردند. تا سال ۲۰۰۶ انتقال پولیو در بیشتر این ۲۱ کشور کاهش یافت. در سال ۲۰۱۷، ۲۲ مورد پولیوی نوع وحشی گزارش گردید که کمترین میزان گزارش شده برای یک سال بود - تمامی این موارد از پاکستان و افغانستان بودند. در ۲۰۲۰ موارد پولیوی نوع وحشی به ۱۴۰ مورد افزایش یافت که تمامی مربوط به همان دو کشور بودند (جدول ۲-۲۰۴). پولیو منبع نگرانی‌ای برای مسافران ایمن‌سازی نشده یا نسبتاً ایمن شده است. پولیو ویروس وارد شده، مسئول تقریباً ۵۰٪ موارد در سال ۲۰۱۳ بوده است و در سال ۲۰۱۴ هم رخ داده اما اخیراً گزارش نشده است. واضحاً، ریشه‌کنی جهانی پولیو، برای

دیده شد. در همان سال یک شیرخوار بدون سابقهٔ واکسیناسیون و با نقص ایمنی در مینسوتا^۱ آمریکا یافت شد که پولیوویروس مشتق از واکسن را دفع می‌کرد. بررسی‌های بیشتر نشان داد ۴ شیرخوار دیگر از ۲۲ شیرخوار در همان جامعه نیز ویروس دفع می‌کردند. هر ۵ شیرخوار یاد شده بدون علامت بودند. این همه‌گیری‌ها لزوم انجام کامل واکسیناسیون و بررسی مداوم برای ویروس در گردش را مورد تأکید قرار می‌دهد. از سال ۲۰۱۰ تا ۲۰۱۴، سالانه ۷۰-۶۰ مورد پولیوی ناشی از واکسن گزارش شد. در سال ۲۰۱۶، تنها ۵ مورد گزارش شد (در نیجریه، پاکستان و لائوس). با این حال، این تعداد هر سال افزایش یافته است، یا ۱۱۰۶ مورد پولیوی ناشی از واکسن در ۲۰۲۰ از ۲۷ کشور؛ حدود نیمی از این موارد از منطقه مدیترانه شرقی و نیمی از آفریقا بودند (جدول ۲-۲۰۴). از ۲۰۱۸ تا مارس ۲۰۲۰، ۹۲٪ موارد پولیوی ناشی از واکسن ناشی از ویروس نوع ۲ بودند. این باور وجود دارد که قطع واکسیناسیون با OPV نوع ۲ مسئول این افزایش در پولیوی نوع ۲ می‌باشد. IPV در اکثر کشورهای صنعتی و OPV در اکثر کشورهای در حال توسعه از جمله آنهایی که در حال حاضر یا اخیراً پولیو در آنها به صورت آندمیک درآمده است، مورد استفاده قرار می‌گیرد. با اینکه می‌توان تزریق داخل عضلانی سایر واکسن‌ها (زنده یا ضعیف‌شده) را همزمان با OPV انجام داد ولی از آنجایی که این واکسن‌ها می‌توانند خطر بروز فلج ناشی از واکسن را افزایش دهند، بایستی در ماه اول بعد از واکسیناسیون با OPV از تزریقات عضلانی غیر ضروری اجتناب کرد. در ایالات متحده، از سال ۱۹۸۸ یک واکسن فلج اطفال ضعیف‌شدهٔ افزایش قابلیت یافته^۱ در دسترس می‌باشد.

پس از چندین دوز OPV به تنهایی، میزان سرم مثبت‌شدگی (seropositivity) برای برخی از سروتایپ‌های پولیو ویروس در کودکان کشورهای در حال توسعه، ممکن است زیر حد مطلوب باشد؛ یک یا بیشتر از یک دوز مکمل IPV می‌تواند میزان سرم مثبت‌شدگی برای این سروتایپ‌ها را افزایش دهد. در مقابله با یک سروتایپ مفروض، OPV‌های تک ظرفیتی^۲ که فقط آن سروتایپ را دارد، نسبت به سه ظرفیتی، به علت عدم وجود تداخل از سوی سایر سروتایپ‌ها، ایمنی‌زایی بیشتری دارند. با ریشه‌کن شدن پولیوویروس نوع وحشی نوع ۲ و ایجاد OPV نوع ۲ به عنوان علت اولیه پولیوی ناشی از واکسن، OPV دو ظرفیتی (نوع ۱ و ۳) که نشان داده شده است در القای

جدول ۲-۲۰۴. موارد ثابت شدهٔ آزمایشگاهی
پولیومیلیت در سال ۲۰۲۰

COUNTRY	WILD-TYPE POLIO	VACCINE-DERIVED POLIO
Pakistan	84	135
Afghanistan	56	308
Chad	0	99
Democratic Republic of the Congo	0	81
Burkina Faso	0	85
Côte d'Ivoire	0	61
Sudan	0	58
Mali	0	51
South Sudan	0	50
Guinea	0	44
Ethiopia	0	36
Yemen	0	31
Somalia	0	14
Others	0	73*
Total	140	1106

*Others with <13 cases; Ghana, 12 cases; Sierra Leone, Niger 10 cases each; Togo, 9 cases; Nigeria, 8 cases; Cameroon, 7 cases; Central African Republic, 4 cases; Angola, Benin, 3 cases each; Madagascar, Congo, 2 cases each; Malaysia, Philippines, Tajikistan, 1 case each.

حذف خطر وارد شدن نوع وحشی ویروس لازم است. تصور می‌شود که همه‌گیری‌هایی به علت میزان واکسیناسیون زیر حد مطلوب، محیط‌های بسته‌ی حاوی کودکان واکسینه نشده، بهداشت ضعیف و ازدحام جمعیت، شرایط نامطلوب نگهداری واکسن و سطح کاهش‌یافته‌ی پاسخ به یکی از سروتایپ‌های داخل واکسن، تسهیل شوند. با وجود اینکه کمپین جهانی ریشه‌کنی، سبب کاهش قابل توجه در موارد پولیو آندمیک شده است، با در نظر گرفتن تعداد زیاد عفونت‌های بی‌علامت و بی‌ثباتی‌های سیاسی در کشورهای در حال توسعه، شک‌هایی وجود دارد که آیا ریشه‌کنی پولیو هدفی واقع‌گرایانه است یا خیر. استفاده از OPV به ویژه در مناطقی با میزان پایین واکسیناسیون، با پولیوی ناشی از واکسن - به علت جهش‌های منجرشونده به بازایابی تناسب ویروسی و نوروویرولانسی طی تکثیر طولانی در افراد یا انتقال فرد به فرد - مرتبط است. در مصر، مواردی پولیو ناشی از واکسن در سال‌های ۱۹۹۳-۱۹۸۳ رخ داد و صدها مورد دیگر هم در بسیاری کشورهای گزارش شده از جمله ۳۸۵ مورد در نیجریه در ۲۰۰۵-۲۰۱۲. اپیدمی‌ها پس از واکسیناسیون گسترده با OPV به سرعت خاتمه یافت. در سال ۲۰۰۵ یک مورد ابتلا در اثر واکسن در یک خانم آمریکایی بدون سابقهٔ واکسیناسیون که از آمریکای مرکزی و جنوبی باز می‌گشت،

1- enhanced-potency inactivated poliovirus vaccine

2- monovalent

آنتی‌بادی به نوع ۱ و ۳، نسبت به نوع سه ظرفیتی برتری دارد جایگزین واکسن OPV سه‌ظرفیتی در آوریل ۲۰۱۶ شد. به هر حال، طغیان‌های پولیوی ناشی از واکسن به دلیل پولیوی نوع ۲ نیازمند واکسیناسیون با OPV مونووالان نوع ۲ بوده است. دو OPV نوع ۲ تعدیل شده که برای بازگشت به نوروویرولازس مختل شده بودند، در کارآزمایی‌های بالینی فاز ۲، بی‌خطر و ایمن‌نژیک بودند. افزودن حداقل یک دوز IPV سه‌ظرفیتی پس از ایمنی‌سازی با OPV دو‌ظرفیتی، خطر فلج اطفال ناشی از واکسن مرتبط با ویروس نوع ۲ را کاهش داده و ایمنی نسبت به انواع ۱ و ۳ پولیوویروس را تقویت خواهد کرد. هم‌چنین در سال ۲۰۱۶، حدود ۹۰٪ کشورها IPV سه‌ظرفیتی را در برنامه‌ی ایمنی‌سازی خود قرار دادند. چنان‌که میزان پولیوی نوع وحشی در حال کاهش و گزارش‌های حاکی از پولیوی به علت ویروس‌های مشتق از واکسن در حال افزایش است، سازمان بهداشت جهانی در حال بررسی است که آیا IPV که نیاز به آلودگی زیستی کمتری دارد را می‌توان از سویه‌های OPV به دست آورد یا خیر، که نهایتاً IPV جایگزین OPV شود.

واکسن‌های OPV و IPV سبب تولید آنتی‌بادی‌هایی می‌شوند که حداقل به مدت ۵ سال باقی می‌مانند. هر دو واکسن سبب تولید آنتی‌بادی‌های IgA و IgG می‌گردند. دریافت کنندگان OPV در مقایسه با دریافت کنندگان IPV، پس از مواجهه با پولیوویروس، ویروس کمتری دفع کرده و میزان ابتلای آنان به عفونت مجدد با نوع وحشی ویروس نیز کمتر است. گرچه IPV بدون خطر و مؤثر است ولی OPV دارای مزایای زیر است: تجویز ساده، قیمت کمتر و ایجاد ایمنی روده‌ای که موجب کاهش خطر انتقال ویروس نوع وحشی در جامعه می‌شود. جهت پیشرفت به سمت ریشه‌کن‌سازی جهانی فلج اطفال و به علت ادامه یافتن بروز مواردی از فلج ناشی از واکسن، کلیه‌ی رژیم‌های پیشنهادی در سال ۲۰۰۰ میلادی در ایالات متحده برای واکسیناسیون پولیو در کودکان، IPV بوده است که در سن ۲، ۴ و ۶ الی ۱۸ ماهگی و ۴-۶ سالگی تجویز می‌شود. قبل از دریافت OPV خطر بروز فلج ناشی از این واکسن باید توجه شود. موارد انجام واکسیناسیون بزرگسالان در جدول ۳-۲۰۴ آمده است.

در حالی که امید بر آن است که گسترش آندمیک پولیوویروس حذف شود ولی نگرانی‌هایی در مورد توقف واکسیناسیون وجود دارد. ازجمله‌ی این موارد می‌توان به مشاهداتی درخصوص دفع طولانی‌مدت پولیوویروس (بیش از ۲۵ سال) در افراد دچار نقص سیستم ایمنی، توانایی گردش و ایجاد بیماری پولیوویروس موجود در واکسن و وجود

پولیوویروس‌های وحشی در آزمایشگاه‌های تحقیقاتی و تجهیزات تولید واکسن اشاره کرد. آنتی‌بادی‌های ضد ویروسی و مونوکلونال برای کاهش یا توقف دفع پولیوویروس در افرادی که طولانی‌مدت ویروس را دفع می‌کنند، در حال تولید هستند. در یک کارآزمایی بالینی نشان داده شده که pocapavir دفع OPV نوع یک را کاهش داده اما به علت ایجاد سریع مقاومت با انتقال ویروس، علی‌رغم کاهش دفع درمان ترکیبی با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال و/یا ضد ویروسی لازم خواهد بود.

پارکوویروس‌ها

پارکوویروس‌های انسانی (HPEVs) مانند انتروویروس‌ها، اعضای خانواده‌ی پیکورناویریده هستند. ۱۶ سروتایپ HPEV به طور شایع، سبب عفونت‌هایی در اوایل کودکی می‌شوند. عفونت‌های HPEV-1 در سراسر سال اتفاق می‌افتد، در حالی که سایر عفونت‌های پارکوویروس‌ها، بیشتر در تابستان و پاییز شایع هستند. عفونت‌های HPEV تظاهراتی شبیه انتروویروس‌ها دارند و می‌توانند سبب بیماری جنرالیزه در نوزادان، مننژیت آسپتیک، انسفالیت، تشنج، فلج گذرا، اگزانتما، بیماری مجاری تنفسی، راش، هپاتیت و گاستروانتریت بشود. با وجود اینکه HPEV-1 شایع‌ترین سروتایپ است و عموماً سبب بیماری خفیف می‌شود، اما در ایالات متحده مواردی از مرگ شیرخواران با HPEV-1 و HPEV-3 و HPEV-6 مرتبط دانسته شده است. HPEV‌ها را می‌توان از همان مناطقی که انتروویروس‌ها را جداسازی می‌کنند، به دست آورد، از جمله نازوفارنکس، مدفوع و ترشحات مجاری تنفسی. PCRی که از پرایمرهای تمام - انتروویروس (Pan-enterovirus) استفاده می‌کند، HPEV‌ها را شناسایی نمی‌کند، و با وجود اینکه سنجش‌های PCR توسط CDC و آزمایشگاه‌های تحقیقاتی انجام می‌شود، بسیاری از آزمایشگاه‌های تجاری این آزمایش را انجام نمی‌دهند. Pleconaril بر ضد پارکوویروس‌ها فعال نیست.

رئوویروس‌ها

رئوویروس‌ها، ویروس‌های RNA دار دو رشته‌ای هستند که از سه سروتایپ تشکیل یافته‌اند. مطالعات سرولوژیک نشان می‌دهند که اکثر انسانها در دوران کودکی به این ویروس مبتلا شده‌اند. به نظر می‌رسد که بیشتر عفونت‌ها یا بدون علامت هستند یا موجب علایم خفیف دستگاه تنفسی فوقانی می‌گردند.

رتوویروس به‌عنوان یک علت نادر گاستروانتریت خفیف یا مننژیت در شیرخواران و کودکان در نظر گرفته می‌شود. براساس مشاهده افزایش شیوع آنتی‌بادی ضد رتوویروس در میان برخی بیماران مبتلا به هپاتیت ایدیوپاتیک نوزادان و آترزی سیستم صفراوی خارج کبدی، شناسایی RNA ویروسی به روش PCR در بافت‌های کبدی - صفراوی این بیماران در برخی مطالعات، احتمال وجود ارتباط بین رتوویروس تیپ ۳ و هپاتیت ایدیوپاتیک نوزادان و آترزی صفراوی خارج کبدی، مطرح گردیده است. انواع جدید ارتروویروس‌ها با بیماری انسان مرتبط بودند - برای مثال ویروس ملاکا و کامپ^۱ در مالزی با تب و بیماری حاد تنفسی همراه بوده‌اند و ویروس نلسون بای^۲ با بیماری تنفسی حاد در مسافران آمده از بالی همراه بوده است.

■ برای مطالعه بیشتر

- ABEDI GR et al: Enterovirus and parechovirus surveillance-United States, 2014-2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 67:515, 2018.
- CHARD AN et al: Progress toward polio eradication-worldwide, January 2018-March 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 784:69, 2020.
- MACKLIN GR et al: Evolving epidemiology of poliovirus serotype 2 following withdrawal of the serotype 2 oral poliovirus vaccine. Science 368:401, 2020.
- United States, MCKAY SL et al: Increase in acute flaccid myelitis Morb Mortal Wkly Rep 67:1273, 2018.
- MURPHY OC, PARDO CA: Acute flaccid myelitis: A clinical review. Semin Neurol 40:211, 2020.
- SAEZ-LLORENS et al: Safety and immunogenicity of two novel type 2 oral poliovirus vaccine candidates compared with monovalent type 2 oral poliovirus vaccine in children and infants: Two clinical trials. Lancet 397:27, 2021.
- SCHUBERT RD et al: Pan-viral serology implicates enteroviruses in acute flaccid myelitis. Nat Med 25:1748, 2019.

جدول ۳-۴-۲. توصیه‌هایی جهت انجام واکسیناسیون بزرگسالان

- ۱- غالب بالغین در ایالات متحده در خطر کمی برای مواجهه با پولیوویروس هستند و اکثر آنها در نتیجه واکسیناسیون در دوران کودکی، ایمن هستند. واکسیناسیون با IPV برای افرادی که در ریسک بالاتری نسبت به جمعیت عمومی در مواجهه با پولیو ویروس هستند توصیه می‌شود:
 - a. مسافرت به مناطقی که فلج اطفال اندمیک یا اپیدمیک است.
 - b. اعضاء جوامع یا گروه‌های جمعیتی که در آنها بیماری ناشی از نوع وحشی پولیوویروس رخ داده است.
 - c. کارکنان آزمایشگاه‌هایی که با نمونه‌هایی کار می‌کنند که احتمالاً حاوی پولیوویروس باشند.
 - d. مراقبین بهداشتی که در تماس نزدیک با بیمارانی هستند که ممکن است نوع وحشی پولیوویروس را دفع کنند.
 - e. بزرگسالان واکسینه نشده که فرزندان آنها قرار است واکسن پولیوویروس خوراکی دریافت کنند.
- ۲- بزرگسالانی که واکسینه نشده‌اند یا وضعیت واکسیناسیون آنها نامعلوم است و کسانی که در معرض خطر افزایش یافته هستند باید سه دوز IPV دریافت کنند. دو دوز IPV باید در فواصل ۴-۸ هفته‌ای تجویز شوند؛ دوز سوم باید ۶-۱۲ ماه بعد از دوز دوم تجویز گردد.
- ۳- بزرگسالانی که سری اولیه واکسن پولیو را دریافت کرده‌اند و در معرض خطر افزایش یافته هستند باید یک دوز دیگر IPV دریافت کنند. در حال حاضر، داده‌ها اشاره‌ای به لزوم تجویز بیش از یک دوز یادآور در طول زندگی با IPV برای بزرگسالان نمی‌کنند. با این حال، بزرگسالانی که در کشور آلوده به پولیو یا صادر کننده پولیو برای بیش از ۴ هفته خواهند بود و کسانی که دوز یادآور واکسن پولیوی آنها بیش از یک سال زودتر تجویز شده است باید یک دوز اضافی یادآور واکسن قبل از عزیمت به آن کشور دریافت کنند.

IPV واکسن پولیوویروسی غیرفعال

1- Melaka and Kampar viruses

2- Nelson Bay virus



۲۰۵ سرخک (روبنولا)

Kaitlin Rainwater-Lovett,

William J. Moss

■ تعریف

سرخک یک بیماری ویروسی بسیار مسری می‌باشد که با ناخوشی مقدماتی تب، سرفه، آبریزش بینی و کونژکتیویت و پس از آن ظاهر شدن راش ماکولوپاپولار جنرالیزه مشخص می‌شود. قبل از استفاده گسترده از واکسن سرخک، تخمین زده می‌شود که سرخک علت بیش از ۲ میلیون مرگ در سال در تمام دنیا بوده است.

■ ملاحظات جهانی

پیشرفت قابل توجهی در کاهش جهانی میزان بروز سرخک و میزان مرگ و میر ناشی از آن بعد از استفاده از واکسن سرخک حاصل شده است. در قاره‌ی آمریکا، واکسیناسیون و اقدامات مراقبتی کامل تا حدی مبتنی بر استراتژی موفق عملیات واکسیناسیون دوره‌ای چند ملیتی سرخک سازمان بهداشت کل آمریکا (فعالیت‌های ایمن‌سازی مکمل یا SIAs) - و پوشش بالای روتین واکسن سرخک انتقال اندمیک ویروس سرخک را قطع کرده است. سازمان بهداشت جهانی (WHO) در منطقه‌ی آمریکا بیان کرده است که سرخک را در سپتامبر ۲۰۱۶ حذف کرده است - اولین منطقه در جهان که این کار را کرده است. در ایالات متحده، پوشش بالا با دو دوز واکسن سرخک انتقال اندمیک سرخک را در سال ۲۰۰۰ حذف کرده است. اخیراً، پیشرفت‌هایی در کاهش میزان بروز و میزان مرگ و میر سرخک در کشورهای زیر صحرای آفریقا و آسیا در نتیجه پوشش رو به افزایش روتین واکسن سرخک و تدارک یک فرصت دوم برای واکسیناسیون سرخک از طریق عملیات بزرگ واکسیناسیون سرخک و برنامه‌های ایمن‌سازی کودکان صورت گرفته است. از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۹ میزان مرگ جهانی تخمینی سرخک ۶۲٪ کاهش یافت، از ۵۳۹/۰۰۰ (۹۵٪ فاطمه اطمینان [CI])، ۹۱۱/۹۰۰ - ۳۵۷/۲۰۰ به ۲۰۷/۵۰۰ (۹۵٪ CI) ۴۷۲/۹۰۰ - ۱۲۳/۱۰۰. واکسیناسیون سرخک از حدود ۲۵/۵ میلیون مورد مرگ در طی این دوره پیشگیری کرده است. با این حال، ظهور مجدد سرخک جهانی در ۲۰۱۹ منجر به از بین رفتن وضعیت

حذف سرخک در منطقه آمریکا و به خطر افتادن حذف در ایالات متحده گردید که خطر مداوم را برجسته می‌کند. در ۲۰۱۹، ۱۲۸۲ مورد سرخک در ایالات متحده گزارش گردید که از سال ۱۹۹۲ بیشترین میزان بود.

برنامه‌ی راهبردی سرخک و سرخجه، همکاری‌ای که به وسیله سازمان صلیب سرخ آمریکا، سازمان ملت‌های متحد UNICEF، مرکز کنترل و پیشگیری بیماری‌های ایالات متحده (CDC) و سازمان بهداشت جهانی (WHO) انجام می‌شود، نقش مهمی را در کاهش جهانی بروز سرخک و میزان مرگ‌ومیر آن دارد. از سال ۲۰۰۱ که این برنامه شروع شد، برای دولت‌ها و جوامعی در ۸۸ کشور دنیا، حمایت‌های مالی و فنی‌ای را برای امور ایمن‌سازی روتین، عملیات بزرگ واکسیناسیون و سیستم‌های نظارت بیماری‌ها، فراهم آورده است.

■ علت

ویروس سرخک یک ویروس کروی، قطعه‌قطعه نشده، با RNA تک‌ رشته‌ای و Negative-sense می‌باشد و عضوی از جنس موربیلی‌ وروس در خانواده پارامیکسوویریده است. بیماری سرخک در اصل یک عفونت حیوانی می‌باشد و از انتقال حیوانات به انسان‌ها از طریق یک موربیلی‌ وروس اجدادی تقریباً هزاران سال قبل (زمانی که جمعیت انسان‌ها به حدی رسید که انتقال ویروس در آن مستمر شود)، حاصل شد. اگرچه میزان جهش در ویروس‌های حاوی RNA به طور معمول بالاست ولی ویروس سرخک یک ویروس از نظر آنتی‌ژنی تک نوعی در نظر گرفته می‌شود (پروتئین‌های سطحی مسئول القاء ایمنی محافظتی ساختار آنتی‌ژنیشان را در طی زمان و مکان حفظ کرده‌اند). اهمیت این پایداری در سلامت عمومی آن است که واکسن‌های سرخک دهه‌ها قبل از یک سویه منفرد ویروس سرخک ایجاد گردیده‌اند، در تمام دنیا محافظت کننده باقی می‌ماند. ویروس سرخک توسط نور ماوراء بنفش و حرارت کشته می‌شود و ویروس‌های ضعیف شده واکسن سرخک این ویژگی‌ها را حفظ می‌کنند (برای این منظور باید زنجیره سرد انتقال و نگهداری واکسن رعایت شود).

■ اپیدمیولوژی

ویروس سرخک یکی از مسری‌ترین پاتوژن‌های منتقله به صورت مستقیم می‌باشد. همه‌گیری‌ها می‌توانند در جمعیت‌هایی که کمتر از ۱۰٪ افراد مستعد هستند رخ دهند. زنجیره انتقال در

دیده می‌شود. شیرخواران و کودکان کم‌سن اگر توسط واکسن محافظت نشوند، مستعد هستند ولی به میزان قابل توجهی که موجب بار بیماری شدید در این گروه سنی شود، با این ویروس مواجه نمی‌شوند. همچنان که پوشش واکسیناسیون بیشتر می‌شود، موارد انتشار سنی ممکن است به نوجوانی و بزرگسالی منحرف شود. این انتشار در همه‌گیری‌های سرخک در ایالات متحده دیده می‌شود و نیاز به برنامه‌های واکسیناسیون سرخک با هدف قراردادن گروه‌های سنی بزرگتر دارد. در برخی کشورها توزیع در دو گروه سنی بیش‌تر است: شیرخواران جوان و بالغین. افراد مبتلا به سرخک برای چند روز قبل و بعد از شروع راش (زمانی که سطح ویروس سرخک در خون و مایعات بدن بالاترین است و سرفه، آب‌ریزش بینی و عطسه که انتشار ویروس را تسهیل می‌کنند بیشترین شدت را دارد) عفونی می‌باشند. سرایت سرخک قبل از شروع بیماری قابل شناسایی مانع از اثربخشی اقدامات محافظتی می‌شود. ریزش ویروسی در کودکان دچار ایمنی مختل با واسطه سلولی می‌تواند طولانی شود.

مراکز طبی محل‌های به خوبی شناخته شده انتقال ویروس سرخک هستند. کودکان ممکن است طی بروز علائم مقدماتی به مراکز مراقبت سلامتی (زمانی که تشخیص با وجود عفونی‌بودن کودک واضح نیست و احتمالاً افراد مستعد را عفونی می‌کنند) مراجعه کنند. کارکنان مراقبت سلامتی ممکن است از کودکان عفونی سرخک را بگیرند و ویروس سرخک را به سایرین انتقال دهند. انتقال بیمارستانی را می‌توان با حفظ شاخص بالای شک بالینی، رعایت احتیاطات جداسازی مناسب در زمان شک به سرخک، تجویز واکسن سرخک به کودکان مستعد و کارکنان مراقبت سلامتی و ایمن‌کردن کارکنان مراقبت سلامتی علیه سرخک (اطمینان از دریافت دو دوز واکسن سرخک یا شناسایی آنتی‌بادی علیه ویروس سرخک) کاهش داد. همچنان که موفقیت تلاش‌ها جهت کنترل سرخک در حال افزایش‌اند، دریافت عمومی خطر سرخک به عنوان یک بیماری رو به کاهش است و با نگرانی در مورد عوارض جانبی احتمالی واکسن سرخک جایگزین می‌شود. در نتیجه، به علت مخالفت با واکسیناسیون به دلیل مسائل مذهبی یا اعتقادی یا ترس‌های غیرمعقول از عوارض جانبی شدید، همه‌گیری‌های سرخک بسیاری رخ داده است (به ایمن‌سازی فعال^۳ در زیر و فصل ۳ رجوع شود).

میان تماس‌های خانگی، کودکان مدرسه و کارکنان مراقبت سلامتی رایج است. هیچ عفونت نهفته یا پایدار با ویروس سرخک که منجر به سرایت طولانی‌مدت گردد وجود ندارد. همچنین هیچ حیوانی مخزن این ویروس نمی‌باشد. بنابراین ویروس سرخک می‌تواند در جمعیت‌های انسانی تنها از طریق یک زنجیره شکسته نشده عفونت‌های حاد که نیاز به وجود مداوم افراد مستعد دارد، باقی بماند. نوزادان تازه متولد شده زمانی مستعد عفونت با ویروس سرخک می‌شوند که آنتی‌بادی اکتسابی از مادر به‌صورت پسیو را از دست بدهند و در صورتی که واکسینه نشوند، به عنوان یک گروه جدید افراد مستعد به شمار می‌آیند.

سرخک اندمیک یک الگوی موقتی تبییک دارد که با اپیدمی‌های فصلی سالانه سوار شده بر روی دوره‌های اپیدمیک طولانی‌تر ۵-۲ ساله یا بیشتر، مشخص می‌شود. در آب و هوای معتدل، همه‌گیری‌های سالانه سرخک به طور تبییک در اواخر زمستان و اوایل بهار رخ می‌دهند. این همه‌گیری‌های سالانه احتمالاً به انتقال تسهیل شده به علت شبکه‌های اجتماعی (مانند تجمع کودکان در مدرسه) و عوامل محیطی تقویت‌کننده زنده‌ماندن و انتقال ویروس سرخک مرتبط‌اند. موارد ابتلا به سرخک طی دوره‌های بین اپیدمی‌ها در جمعیت‌های بزرگ رخ می‌دهند ولی میزان بروزشان پایین است. دوره‌های طولانی‌تر اپیدمی هر چند سال در نتیجه تجمع افراد مستعدی که در دوره‌های پشت سر هم به دنیا آمده‌اند رخ می‌دهند و به تبع آن کاهش تعداد افراد مستعد بعد از یک همه‌گیری اتفاق می‌افتد.

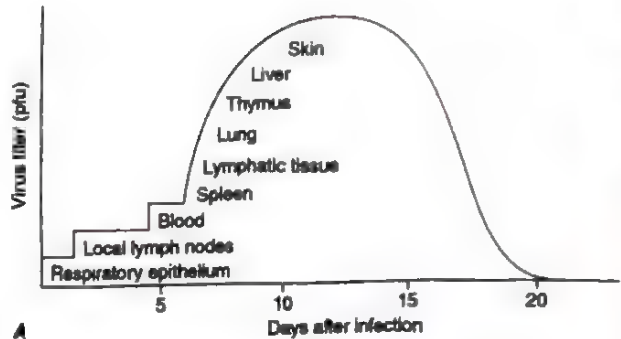
میزان حملات ثانویه در تماس‌های مستعد خانگی و سازمانی به طور کلی بیشتر از ۹۰٪ است. سن متوسطی که در آن سرخک رخ می‌دهد، به میزان تماس با افراد عفونی، کاهش آنتی‌بادی محافظتی مادری و پوشش واکسیناسیون بستگی دارد. در جمعیت متراکم شهری با پوشش واکسیناسیون پایین، سرخک یک بیماری شیرخواران و کودکان کم‌سن است. بروز تجمعی می‌تواند تا ۱ سالگی به ۵۰٪ برسد که درصد قابل توجهی از کودکان قبل از ۹ ماهگی (سنی که واکسیناسیون روتین در بسیاری از کشورهایی که برنامه توصیه شده برنامه گسترده ایمن‌سازی سازمان بهداشت جهانی اجرا می‌شود، صورت می‌گیرد) دچار سرخک می‌شوند. همچنان که پوشش واکسیناسیون سرخک افزایش می‌یابد یا تراکم جمعیت کاهش می‌یابد، انتشار سنی به سمت کودکان بزرگ منحرف می‌شود. در این موقعیت‌ها، موارد سرخک در کودکان سنین مدرسه بیشتر

مدارس، مطب پزشکان، بیمارستان‌ها و اماکن عمومی سر بسته حائز اهمیت است. ویروس می‌تواند از طریق تماس مستقیم با ترشحات عفونی منتقل شود ولی برای مدت طولانی روی اشیاء زنده نمی‌ماند.

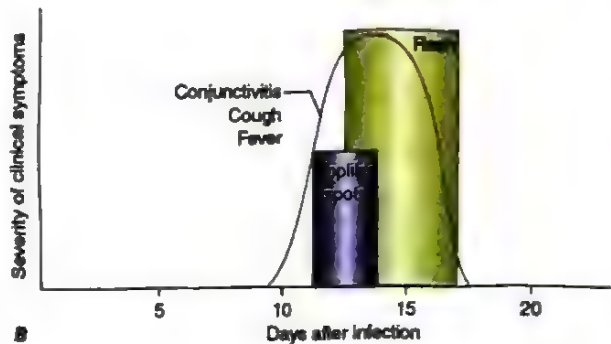
دوره کمون برای سرخک تقریباً ۱۰ روز از زمان شروع تب و ۱۴ روز از زمان شروع راش می‌باشد. این دوره ممکن است در شیرخواران کوتاهتر و در بزرگسالان طولانی‌تر (تا ۳ هفته) باشد. عفونت زمانی شروع می‌شود که ویروس سرخک در مجرای تنفسی، اروفارنکس یا ملتحمه نشست کند (شکل ۱A-۲۰۵). طی ۲-۴ روز اول بعد از عفونت، ویروس سرخک به صورت موضعی در مخاط تنفسی، عمدتاً در سلول‌های دندریتیک و لنفوسیت‌ها تکثیر می‌شود و به عقده‌های لنفاوی درناژکننده منتشر می‌شود. سپس ویروس از طریق لنفوسیت‌های عفونی وارد جریان خون می‌شود و ویرمی اولیه را ایجاد می‌کند که عفونت را به تمام سیستم‌های رتیکولواندوتلیال منتشر می‌نماید. تکثیر بیشتر ویروس منجر به ویرمی ثانویه می‌گردد که ۵-۷ روز بعد از عفونت آغاز می‌شود و ویروس سرخک را در تمام بدن پخش می‌کند. تکثیر ویروس سرخک در این ارگان‌های هدف همراه با پاسخ ایمنی میزبان، مسئول علائم و نشانه‌های سرخک بوده که ۸-۱۲ روز بعد از عفونت رخ می‌دهد و نشانگر پایان دوره کمون است (شکل ۱B-۲۰۵).

■ پاسخ‌های ایمنی

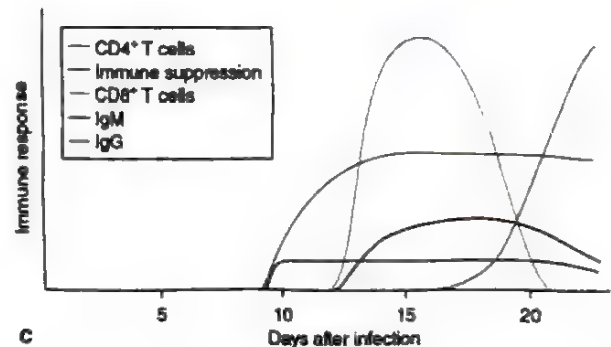
پاسخ‌های ایمنی میزبان به ویروس سرخک برای پاکسازی ویروس، نفاخت بالینی و ایجاد ایمنی درازمدت ضروری می‌باشند (شکل ۱C-۲۰۵). پاسخ‌های ایمنی غیراختصاصی (ذاتی) زود هنگام حین فاز مقدماتی شامل فعال شدن سلول‌های کشنده طبیعی (NK) و افزایش تولید پروتئین‌های ضد ویروسی می‌باشد. پاسخ‌های ایمنی اکتسابی شامل آنتی‌بادی اختصاصی - ویروس سرخک و پاسخ‌های سلولی می‌باشند. اثربخشی محافظتی آنتی‌بادی‌ها ضد ویروس سرخک توسط ایمنی به دست آمده غیرفعال شیرخوار از طریق آنتی‌بادی‌های اکتسابی مادری و محافظت افراد مستعد و مواجهه یافته بعد از تجویز ایمونوگلوبین ضد ویروس سرخک شرح داده می‌شود. اولین آنتی‌بادی‌های اختصاصی ویروس سرخک ایجاد شده بعد از عفونت زیرنوع IgM و پس از آن ایزوتایپ‌های IgG₁ و IgG₃ می‌باشند. پاسخ آنتی‌بادی IgM به طور تبیین‌کال بعد از مواجهه مجدد یا واکسیناسیون مجدد وجود ندارد و وجود آن نشان‌دهنده



A



B



C

شکل ۱-۲۰۵ عفونت ویروس سرخک: بیماری‌زایی، تظاهرات بالینی و پاسخ‌های ایمنی. A. انتشار ویروس سرخک از عفونت ابتدایی مجرای تنفسی تا انتشار به پوست. B. ظهور علائم و نشانه‌های بالینی شامل Koplik spots و راش. C. پاسخ‌های آنتی‌بادی و سلول T به ویروس سرخک. علائم و نشانه‌های سرخک با ظهور همزمان پاسخ ایمنی میزبان ظاهر می‌شوند.

■ بیماری‌زایی

ویروس سرخک در اصل از طریق قطرات تنفسی به فواصل کوتاه و کمتر از آن از طریق ریزافشانه‌های قطعه کوچک که در هوا برای دوره‌های طولانی باقی می‌مانند، منتقل می‌شود. به نظر می‌رسد که انتقال هوایی در موقعیت‌های خاص شامل

رویکرد به بیمار

سرخک

پزشکان باید سرخک را در افرادی که تب و راش اریتماتوی جنرالیزه دارند، در نظر بگیرند (به ویژه زمانی که ویروس سرخک در گردش باشد یا بیمار شرح حال سفر به مناطق آندمیک را داشته باشد). احتیاطات مناسب برای جلوگیری از انتقال بیمارستانی باید صورت گیرد. تشخیص بجز حین همه‌گیری‌های بزرگ که در آنها ارتباط اپیدمیولوژیک با یک مورد قطعی شده را می‌توان به اثبات رساند، نیاز به قطعی کردن آزمایشگاهی دارد. مراقبت بیمار اکثراً حمایتی است و شامل تجویز ویتامین A و آنتی‌بیوتیک‌ها می‌باشد. (به درمان در زیر رجوع شود). عوارض سرخک شامل عفونت‌های باکتریایی ثانویه و انسفالیت ممکن است بعد از ناخوشی حاد رخ دهد و نیاز به پایش دقیق به ویژه در افراد دچار نقص ایمنی دارد.

■ تظاهرات بالینی

در بیشتر افراد، علائم و نشانه‌های سرخک بسیار مشخص است (شکل ۱B-۲۰۵). تب و ضعف تقریباً ۱۰ روز بعد از مواجهه رخ می‌دهد و پس از آن سرفه، آبریزش بینی و کونژکویت اتفاق می‌افتد. این علائم و نشانه‌ها شدت بیماری را طی ۴ روز افزایش می‌دهد. نقاط کوپلیک (به شکل ۲-AI رجوع شود) بر روی مخاط گونه‌ای تقریباً ۲ روز قبل از ظهور راش ایجاد می‌شود. راش مشخصه سرخک (به شکل ۳-AI) دو هفته بعد از عفونت زمانی که تظاهرات بالینی بیشترین شدت را دارند و پاسخ ایمنی میزبان را علیه ویروس در حال تکثیر برمی‌انگیزد، شروع می‌شود. سردرد، درد شکمی، استفراغ، اسهال و درد عضلانی ممکن است وجود داشته باشند.

نقاط کوپلیک پاتوگنومیک سرخک می‌باشد و شامل نقاط سفید آبی تقریباً با قطر ۱ میلی‌متر می‌باشد که اطراف آن اریتم دارد. ضایعات ابتدا بر روی مخاط گونه‌ای مقابل دندان‌های آسیای پایینی ظاهر می‌شوند ولی تعداد آنها به سرعت زیاد می‌شود و تمام مخاط گونه‌ای را درگیر می‌کنند. این ضایعات با شروع راش شروع به کمرنگ شدن می‌کنند.

راش سرخک به صورت ماکول‌های اریتماتوز پشت گوش‌ها و بر روی گردن و خط رویش مو شروع می‌شود. راش پیشرفت کرده و صورت، تنه و بازوها را درگیر می‌کند و در پایان روز دوم

عفونت اولیه است.

اهمیت ایمنی سلولی علیه ویروس سرخک را می‌توان تا بهبودی کامل کودکان دچار آگاماگلوبینمی (عدم توانایی مادرزادی برای تولید آنتی‌بادی) از سرخک و مقایسه آن با کودکان دچار نواقص شدید در عملکرد لنفوسیت T که اغلب دچار بیماری شدید یا کشته می‌شوند، دریافت (فصل ۳۵۱). پاسخ $TH1$ غالب ابتدایی (با $IFN-\gamma$ مشخص می‌شود) برای پاکسازی ویروسی ضروری است و پاسخ $TH2$ تأخیری (با اینترلوکین ۴ مشخص می‌شود) به ایجاد آنتی‌بادی‌های اختصاصی ویروس سرخک که برای محافظت علیه عفونت مجدد حیاتی هستند کمک می‌کند. اعتقاد بر این است که طول مدت ایمنی محافظتی بعد از عفونت با ویروس سرخک نوع وحشی به طور کلی برای تمام زندگی است. حافظه ایمنولوژیک علیه ویروس سرخک شامل هم تولید ملوم آنتی‌بادی‌های اختصاصی ویروس سرخک و هم لنفوسیت‌های $CD4+ T$ و $CD8+$ در گردش اختصاصی سرخک می‌باشد.

با این حال، پاسخ‌های ایمنی شدید القا شده توسط عفونت ویروس سرخک به طور متناقضی با کاهش پاسخ به آنتی‌ژن‌های غیرمرتبط (ویروس غیرسرخک) که برای چند هفته تا ماه‌ها بعد از برطرف شدن ناخوشی حاد باقی می‌ماند، همراهی دارد. این وضعیت مهار ایمنی استعداد فرد را برای ابتلا به عفونت‌های ثانویه باکتریایی و ویروس‌هایی که موجب پنومونی و اسهال می‌شوند، افزایش می‌دهد و علت درصد قابل توجه ناتوانی و مرگ ناشی از سرخک می‌باشد. پاسخ‌های بیش‌حساسیتی نوع تأخیری به آنتی‌ژن‌های فراخوان مانند توبرکولین مهار می‌شوند و پاسخ‌های سلولی و هومورال به آنتی‌ژن‌های جدید مختل می‌شوند. فعال شدن مجدد توبرکولوز و فروکش کردن بیماری‌های خودایمنی بعد از سرخک شرح داده است که با این وضعیت مهار ایمنی مرتبط است. این نکته مهم است که سرخک منجر به تخلیه آنتی‌بادی‌های در گردش علیه ویروس‌ها و باکتری‌هایی که فرد قبلاً با آنها مواجهه داشته و اختلال در حافظه ایمنولوژیک می‌شود. این مکانیسم ممکن است علت این مسأله را که چرا موربیدیته و مورتالیتی کودک می‌تواند برای بیش از ۲ سال بعد از سرخک افزایش یافته باشد را توضیح دهد.



ساق‌ها و پاها را نیز درگیر می‌کند. مناطق راش به هم پیوسته بر روی تنه و اندام‌ها ظاهر می‌شوند و پتشی نیز ممکن است وجود داشته باشد. راش به آرامی به همان ترتیب ظهور کم‌رنگ می‌شوند که معمولاً در روز سوم یا چهارم بعد از شروع آغاز می‌شود. ممکن است متعاقب برطرف شدن راش خصوصاً در کودکان با تغذیه نامطلوب پوسته‌ریزی رخ دهد.

از آنجایی که راش مشخصه سرخک نتیجه پاسخ ایمنی سلولی است، در افرادی که دچار ایمنی سلولی مختل هستند (مثلاً آنهایی که دچار AIDS شده‌اند، فصل ۲۰۲) ممکن است رخ ندهد. در این افراد میزان مرگ و میر مورد بالا است و به کرات دچار پنومونیت سلول غول‌آسا ناشی از ویروس سرخک می‌شوند. نواقص لنفوسیت T ناشی از عللی غیر از عفونت HIV-1 (مانند شیمی‌درمانی سرطان) نیز با افزایش شدت سرخک همراهی دارد.

یک سندرم سرخک آتیپیکال شدید در گیرندگان واکسن سرخک غیرفعال شده با فرمالین (مورد استفاده در ایالات متحده از سال ۱۹۶۳ تا ۱۹۶۷ و در کانادا تا سال ۱۹۷۰) که بعداً با ویروس سرخک نوع وحشی مواجه یافتند، دیده شده است. راش آتیپیکال بر روی کف دست‌ها و پاها شروع می‌شود و به صورت متمرکز به پروگزیمال اندام‌ها و تنه بدون درگیری صورت منتشر می‌شود. این راش ابتدا اریتماتوز و ماکوپاپولار است ولی به کرات به ضایعات وزیکولار، پتشیال یا پورپورایی تبدیل می‌شود.

■ تشخیص افتراقی

تشخیص افتراقی سرخک شامل سایر علل تب، راش و کوئزکتیویت شامل سرخچه، بیماری کائوازاکی، مونونوکلئوز عفونی، روزئولا، تب مخملکی، تب منقوط کوه‌های راک، عفونت انتروویروسی یا آدنوویروسی و حساسیت دارویی می‌باشد. سرخچه یک ناخوشی خفیف‌تر بدون سرفه و با لنفادنوپاتی مجزا می‌باشد. راش روزئولا (exanthem subitum) (شکل ۵-۸) بعد از فروکش کردن تب ظاهر می‌شود. لنفوسیتوز آتیپیکال در مونونوکلئوز عفونی با لوکوپنی که اکثراً در کودکان دچار سرخک دیده می‌شود، تفاوت دارد.

■ تشخیص

سرخک به آسانی براساس یافته‌های بالینی توسط پزشکان آشنا به بیماری به ویژه حین همه‌گیری‌ها تشخیص داده می‌شود.

نقاط کوپلیک به ویژه کمک کننده‌اند چرا که این ضایعات ابتدای بیماری ظاهر می‌شوند و پاتوگنومیک آن می‌باشند. تشخیص بالینی در موارد (۱) حین ناخوشی مقدماتی (۲) زمانی که راش به علت آنتی‌بادی‌های اکتسابی به صورت پاسیو یا ایمن‌سازی قبلی با شدت کمتری ظاهر می‌شوند و (۳) زمانی که راش در کودکان دچار اختلال ایمنی یا سوءتغذیه‌ای شدید که ایمنی سلولی مختل دارند، وجود نداشته باشد یا به صورت تأخیری بروز کند و (۴) در مناطقی که میزان بروز سرخک پایین است و سایر پاتوژن‌ها علت اکثر ناخوشی‌های همراه با تب و راش هستند، مشکل‌تر است. در مراکز کنترل و جلوگیری از بیماری تعریف موردی سرخک نیاز به (۱) راش ماکوپاپولار جنرالیزه که حداقل ۳ روز طول کشیده باشد (۲) تب حداقل $38/3^{\circ}\text{C}$ (101°F) و (۳) سرفه، آب‌ریزش بینی یا کوئزکتیویت دارد.

سرولوژی رایج‌ترین روش تشخیص آزمایشگاهی است. شناسایی IgM اختصاصی ویروس سرخک در یک نمونه واحد سرم یا مایع دهانی در مورد عفونت حاد تشخیصی در نظر گرفته می‌شود و به همین ترتیب افزایش سطح چهار برابری یا بیشتر آنتی‌بادی IgG اختصاصی ویروس سرخک بین نمونه‌های سرمی فاز حاد و فاز نقاهت تشخیصی می‌باشد. عفونت اولیه در میزان دارای ایمنی سالم منجر به آنتی‌بادی‌هایی می‌گردد که طی ۱-۳ روز از شروع راش قابل شناسایی هستند و در هفته ۲-۴ به اوج خود می‌رسند. آنتی‌بادی‌های IgM اختصاصی ویروس سرخک ممکن است تا ۵-۴ روز یا بیشتر بعد از شروع راش قابل شناسایی نباشند و معمولاً طی ۸-۴ هفته از شروع راش به سطح غیرقابل شناسایی می‌رسند.

روش‌های بسیاری برای اندازه‌گیری آنتی‌بادی‌های ضد ویروس سرخک در دسترس می‌باشند. آزمایش‌های خنثی‌سازی حساس و اختصاصی هستند و نتایج بسیار با ایمنی محافظتی ارتباط دارند؛ با این حال، این آزمایشات نیاز به تکثیر ویروس سرخک در کشت سلولی دارد و بنابراین گران و پرزحمت می‌باشند. سنجش ایمنی آنزیمی در دسترس به صورت تجاری بیشتر از همه استفاده می‌شوند. سرخک را همچنین می‌توان از طریق جداسازی ویروس در کشت سلولی از ترشحات تنفسی، سواب‌های نازوفارنژیال یا ملتحمه‌ای، خون یا ادرار شناسایی کرد. شناسایی مستقیم سلول‌های غول‌آسا در ترشحات تنفسی، ادرار یا بافت به دست آمده از طریق بیوپسی روش دیگری برای تشخیص است.

برای شناسایی RNA ویروس سرخک از طریق تقویت

باید برای کودکان بستری در بیمارستان مبتلا به سرخک و عوارض آن و نیز کودکان دچار سرخک که نقص ایمنی دارند، آنهایی که شواهد چشمی کمبود ویتامین A، جذب رودهای مختل یا سوءتغذیه متوسط تا شدید دارند یا آنهایی که اخیراً از مناطق با میزان مرگ و میر بالای سرخک مهاجرت کرده‌اند، در نظر گرفته شود. فرمولاسیون‌های داخل وریدی و خوراکی ویتامین A در دسترس هستند.

گزارشات غیرمستدلی بهبودی زن حامله‌ای که قبلاً سالم بوده و بیماران دچار اختلال ایمنی مبتلا به پنومونی سرخکی و بیماران دچار اختلال ایمنی دچار انسفالیت سرخکی بعد از درمان با ریبویرین افسانه‌ای و داخل وریدی را نشان داده‌اند. با این حال، فواید بالینی ریبویرین در افراد دچار سرخک در کارآزمایی‌های بالینی به طور قاطع نشان داده نشده است.

■ عوارض

بیشتر عوارض سرخک با درگیری مجرای تنفسی همراهند و شامل اثرات تکثیر ویروس سرخک و عفونت‌های باکتریایی ثانویه می‌باشند. لارنگوتراکتوبرونشیت حاد (کروپ) می‌تواند حین سرخک رخ دهد و ممکن است منجر به انسداد راه هوایی به ویژه در کودکان کم‌سن گردد. پنومونیت سلول غول‌آسا ناشی از تکثیر ویروس سرخک در ریه‌ها می‌تواند در کودکان دچار نقص ایمنی شامل آنهایی که مبتلا به عفونت HIV-1 هستند، رخ دهد. بسیاری از کودکان مبتلا به سرخک دچار اسهال می‌شوند که با سوءتغذیه آنها مرتبط است.

بیشتر عوارض سرخک در نتیجه عفونت‌های باکتریایی ثانویه مجرای تنفسی ایجاد می‌شوند که با وضعیت سرکوب ایمنی که چند هفته تا چند ماه و شاید حتی سال‌ها بعد از سرخک حاد طول می‌کشد، مرتبط است. اوتیت میانی و برونکوپنومونی رایج‌ترین عوارض هستند و ممکن است در نتیجه استرپتوکوک پنومونی، هموفیلوس آنفلوانزا نوع b یا استافیلوکوک ایجاد شوند. عود تب یا عدم فروکش کردن تب با ظهور راش احتمال عفونت باکتریایی ثانویه را مطرح می‌کند.

عوارض نادر ولی جدی سرخک شامل درگیری سیستم عصبی مرکزی (CNS) می‌باشد. انسفالومیلیت بعد از سرخک تقریباً ۱ مورد در هر ۱۰۰۰ نفر را عارضه‌دار می‌کند و اکثراً کودکان بزرگتر و بزرگسالان را درگیر می‌کند. انسفالومیلیت طی دو هفته بعد از شروع راش رخ می‌دهد و با تب، تشنج و انواعی از

RNA به دست آمده از نمونه‌های بالینی با واکنش زنجیره پلی‌مراز ترانس‌کریپتاز معکوس (RT-PCR)، پرایمرهایی با هدف قراردادن مناطق بسیار محافظت‌شده ژن‌های ویروس سرخک استفاده می‌شوند. سنجش‌های RT-PCR بسیار اختصاصی و حساس نیز ممکن است امکان شناسایی و تعیین ویژگی‌های ژنوتیپ‌های ویروس سرخک را برای مطالعات اپیدمیولوژیک مولکولی فراهم کند و می‌تواند نوع وحشی را از سویه‌های ویروسی واکسن افتراق دهد.

درمان سرخک

هیچ درمان ضد ویروسی اختصاصی برای سرخک وجود ندارد. درمان شامل اقدامات حمایتی عمومی مانند هیدراسیون و تجویز داروهای ضد تب می‌باشد. از آنجایی که عفونت‌های باکتریایی ثانویه یک علت اصلی ناتوانی و مرگ ناشی از سرخک هستند، برنامه درمانی موردی مؤثر شامل درمان آنتی‌بیوتیکی سریع برای بیمارانی که شواهد بالینی عفونت باکتریایی دارند شامل پنومونی و اوتیت میانی می‌باشد. استرپتوکوک پنومونه و هموفیلوس آنفلوانزا نوع b علل رایج پنومونی باکتریایی بعد از سرخک هستند؛ واکسن‌ها علیه این پاتوژن‌ها احتمالاً میزان بروز عفونت‌های باکتریایی ثانویه بعد از سرخک را کاهش می‌دهند.

ویتامین A برای درمان سرخک مؤثر است و می‌تواند به طور قابل توجهی میزان ناتوانی و مرگ و میر آن را کاهش دهد. سازمان بهداشت جهانی توصیه به تجویز دوزهای یک بار در روز ۲۰۰,۰۰۰ واحد ویتامین A برای ۲ روز متوالی به تمام کودکان دچار سرخک که سن ≤ ۱۲ ماه دارند، می‌کند. دوزهای پایین‌تر برای کودکان کم‌سن‌تر توصیه می‌شوند: ۱۰۰,۰۰۰ واحد در روز برای کودکان ۱۲-۶ ماهه و ۵۰,۰۰۰ واحد در روز برای کودکان زیر ۶ ماه. دوز سوم ۴-۲ هفته بعد برای کودکان دارای شواهد کمبود ویتامین A توصیه می‌شود. با وجود آنکه این کمبود به طور گسترده مشکل شناخته شده‌ای در ایالات متحده نیست، ولی بسیاری از کودکان آمریکایی دچار سرخک در واقع سطح سرمی پایین ویتامین A دارند و در این کودکان ناتوانی مرتبط با سرخک افزایش می‌یابد. کمیته بیماری‌های عفونی آکادمی آمریکایی اطفال توصیه می‌کند که تجویز دو دوز متوالی روزانه ویتامین A

اختلالات عصبی مشخص می‌شود. یافته‌ی دمیالینیزاسیون دوربطنی، القاء پاسخ‌های ایمنی به پروتئین پایه‌ای میلین و نبود ویروس سرخک در مغز مطرح‌کننده آن است که انسفالومیلیت بعد از سرخک یک اختلال خودایمنی می‌باشد که توسط عفونت ویروس سرخک ایجاد شده است. سایر عوارض CNS که ماه‌ها تا سال‌ها بعد از عفونت حاد رخ می‌دهند انسفالیت انکلوژیون بادی سرخک (MIBE) و پان‌انسفالیت اسکروزان تحت حاد (SSPE) می‌باشند. در مقایسه با انسفالومیلیت بعد از سرخک، MIBE و SSPE در نتیجه عفونت پایدار ویروس سرخک ایجاد می‌شوند. MIBE یک عارضه نادر ولی کشنده است که افراد دچار ایمنی سلولی مختل را درگیر می‌کند و به طور تیپیکال ماه‌ها بعد از عفونت رخ می‌دهد. SSPE یک بیماری به آرامی پیشرونده است که با تشنج و بدترشدن پیشرونده عملکردهای شناختی و حرکتی مشخص می‌شود و مرگ ۵-۱۵ سال بعد از عفونت با ویروس سرخک رخ می‌دهد. SSPE اکثراً در افراد آلوده شده با ویروس سرخک در سن کمتر از ۲ سال رخ می‌دهد.

■ پیش‌آگهی

بیشتر افراد دچار سرخک بهبود می‌یابند و ایمنی محافظتی درازمدت علیه عفونت مجدد پیدا می‌کنند. درصد مرگ و میر ناشی از سرخک با سن متوسط بیماری حین عفونت، وضعیت تغذیه‌ای و ایمونولوژیک جمعیت، پوشش واکسیناسیون سرخک و دسترسی به مراقبت سلامتی متغیر است. در میان افرادی که قبلاً واکسینه شده‌اند و دچار عفونت می‌شوند، بیماری شدت کمتری دارد و میزان مرگ و میر آن به طور قابل توجهی پایین‌تر است. در کشورهای توسعه یافته، کمتر از ۱ مورد در هر ۱۰۰۰ کودک دچار سرخک می‌میرند. در مناطق اندمیک آفریقای Sub-saharan، درصد مرگ موردی سرخک ممکن است ۵-۱۰٪ یا حتی بالاتر باشد. سرخک یک علت اصلی مرگ کودکان در اردوگاه‌های پناهندگان و در جمعیت‌هایی که به صورت داخلی جابجا شده‌اند می‌باشد. درصد مرگ و میر در این مناطق تا ۲۰-۳۰٪ نیز می‌رسد.

■ جلوگیری

ایمن‌سازی غیرفعال ایمونوگلوبولین انسانی که به فاصله کوتاهی بعد از مواجهه داده می‌شود می‌تواند سیر بالینی سرخک را تخفیف دهد. در افراد دارای ایمنی سالم، تجویز ایمونوگلوبولین طی ۷۲ ساعت از زمان مواجهه معمولاً از عفونت با ویروس

سرخک جلوگیری می‌کند و تقریباً همیشه از سرخک بالینی جلوگیری می‌کند. تجویز ایمونوگلوبولین تا ۶ روز بعد از مواجهه، هنوز از بیماری جلوگیری می‌کند یا آن را تعدیل می‌کند. پروفیلاکسی با ایمونوگلوبولین برای افراد مستعد در یک خانه و تماس‌های بیمارستانی که در معرض خطر ایجاد سرخک شدید هستند، به ویژه کودکان زیر ۱ سال، افراد دچار اختلال ایمنی (شامل افراد دچار عفونت HIV که قبلاً با واکسن زنده ضعیف شده سرخک ایمن شده‌اند) و زنان حامله توصیه می‌شود. بجز شیرخواران نارس، کودکان زیر ۶ ماه معمولاً به طور ناکامل یا کامل از طریق آنتی‌بادی کسب شده به طور پاسیو از مادر محافظت خواهند شد. شیرخواران متولد شده از زنانی که ایمنی در مقابل سرخک را از واکسن به دست آورده‌اند در مقایسه با شیرخوارانی که از زنانی متولد شده‌اند که ایمنی اکتسابی از عفونت طبیعی به دست آورده‌اند، نسبت به سرخک در سن پایین‌تری مستعد می‌شوند. اگر سرخک در یک عضو خانواده تشخیص داده شود، تمام کودکان ایمن نشده در یک خانه باید ایمونوگلوبولین دریافت کنند. دوز توصیه شده ۰/۲۵ میلی‌لیتر/کیلوگرم داخل عضلانی می‌باشد. افراد دچار اختلال ایمنی باید ۰/۵ میلی‌لیتر/کیلوگرم دریافت کنند. دوز تام حداکثر ۱۵ میلی‌لیتر است. ایمونوگلوبولین داخل وریدی حاوی آنتی‌بادی علیه ویروس سرخک می‌باشد؛ به طور کلی دوز معمول ۴۰۰-۱۰۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم پروفیلاکسی کافی برای مواجهه با سرخک، تا ۳ هفته یا بیشتر بعد از تجویز ایمونوگلوبولین داخل وریدی را فراهم می‌کند.

ایمن‌سازی فعال اولین واکسن زنده ضعیف‌شده سرخک با عبور نسل Edmonston^۱ در فیروبولاست‌های رویان جوجه برای ایجاد ویروس ادمنستون B^۲ ایجاد شد که در سال ۱۹۶۳ در ایالات متحده اجازه استفاده پیدا کرد. با عبور بیشتر ویروس ادمنستون B واکسن ضعیف‌تر شوارتز^۳ تهیه شد که در حال حاضر به عنوان واکسن استاندارد در بیشتر مناطق دنیا استفاده می‌شود. نسل Moraten^۱ ("ضعیف‌شده‌تر") که در سال ۱۹۶۸ اجازه استفاده پیدا کرد و در ایالات متحده به کار گرفته شد، از نظر ژنتیکی بسیار نزدیک نسل شوارتز بود.

واکسن‌های لیوفیلیزه سرخک نسبتاً پایدار هستند ولی واکسن حل‌شده به سرعت قدرت خود را از دست می‌دهد.

1- Edmonston

2- Edmonston B

3- Schwarz

می‌دهد و ۲٪ گیرندگان واکسن دچار یک راش موقتی می‌شوند. ترومبوسیتوپنی موقتی خفیف با میزان بروز تقریباً ۱ مورد در هر ۴۰,۰۰۰ دوز واکسن MMR گزارش شده است.

از زمان انتشار یک گزارش در سال ۱۹۹۸ با این فرضیه غلط که واکسن MMR ممکن است موجب یک سندرم اوتیسم و التهاب روده‌ای گردد، توجه عمومی بیشتری بر روی این همراهی ادعا شده صورت گرفته است. وقایع بعد از چاپ این گزارش منجر به کاهش پوشش واکسن در انگلستان شد و درس مهمی در تفسیر غلط شواهد اپیدمیولوژیک و ارتباط نتایج علمی با جامعه را فراهم آورد. این گزارش که این نگرانی را ایجاد کرد، یک سری موردی بود که ۱۲ کودک دچار اختلال تکاملی پسروده و اتروکولیت مزمن را توصیف کرده بود، ۹ تا از این کودکان اوتیسم داشتند. در ۸ تا این ۱۲ نفر، والدین شروع تأخیر تکاملی با واکسیناسیون MMR را گزارش کردند. این همراهی ساده‌ی موقتی به غلط تفسیر شد و به عنوان نوعی ارتباط علت و معلولی، ابتدا توسط سرپرست نویسندگان این مطالعه و پس از آن توسط رسانه‌های گروهی و جامعه به نادرستی اعلام شد. به تبع آن، بررسی‌های مروری جامع و مطالعات اپیدمیولوژیک اضافی بسیار شواهد ارتباط علتی بین واکسیناسیون MMR و اوتیسم را رد کرد.

■ دورنمای ریشه‌کنی سرخک

پیشرفت در کنترل جهانی سرخک به بحث ریشه‌کنی سرخک جان تازه‌ای دمیده است. در مقایسه با ریشه‌کنی فلج اطفال، ریشه‌کنی ویروس سرخک با چالش‌های ایجاد شده به علت ریزش طولانی‌مدت ویروس‌های بالقوه بیماریزای واکسن و مخزن‌های محیطی ویروس مواجه نخواهد شد. با این حال، در مقایسه با ریشه‌کنی آبله، سطح بالاتر ایمنی جمعیت برای قطع انتقال ویروس سرخک لازم است، کارکنان مراقبت سلامتی ماهرتری برای تجویز واکسن سرخک مورد نیاز است و جلوگیری از طریق شناسایی مورد و واکسیناسیون حلقه‌ای برای ویروس سرخک به علت عفونت‌زایی قبل از شروع راش مشکل‌تر است. وسایل جدید مانند تجویز واکسن سرخک به صورت چسب‌های با سوزن بسیار کوچک، عملیات واکسیناسیون گروهی و واکسیناسیون کودکانی که دسترسی به آنها مشکل می‌باشد مثل کودکانی که در مناطق روستایی دور زندگی می‌کنند را تسهیل می‌کند. با وجود پیشرفت بسیار، سرخک اولین علت مرگ و میر قابل پیشگیری توسط واکسن در کودکان تمام دنیا می‌باشد و

واکسن‌های زنده ضعیف شده توسط نور و حرارت غیرفعال می‌شوند و تقریباً نیمی از قدرت خود را در دمای 20°C و تقریباً تمام قدرت خود را در دمای 37°C طی ۱ ساعت بعد از حل شدن از دست می‌دهند. بنابراین یک زنجیره سرد باید قبل و بعد از حل شدن حفظ شود. آنتی‌بادی‌ها ابتدا ۱۵-۱۲ روز بعد از واکسیناسیون ظاهر می‌شوند و طی ۳-۱ ماه به اوج خود می‌رسند. واکسن‌های سرخک اغلب با سایر واکسن‌های زنده ضعیف‌شده مانند واکسن اوریون و سرخچه (MMR) و واکسن اوریون، سرخچه و آبله مرغان (MMR-V) ترکیب می‌شود.

سن توصیه شده برای اولین واکسیناسیون از ۶ ماه تا ۱۵ ماه متفاوت است و نمایانگر تعادل بین سن مطلوب برای تبدیل سرمی و احتمال ابتلا به سرخک قبل از آن سن است. درصد کودکانی که سطح محافظتی آنتی‌بادی را بعد از واکسیناسیون سرخک به دست می‌آورند تقریباً ۸۵٪ در ۹ ماهگی و ۹۵٪ در ۱۲ ماهگی می‌باشد. ناخوشی‌های کودکی رایج همزمان با واکسیناسیون ممکن است سطح پاسخ ایمنی را کاهش دهد ولی این ناخوشی‌ها دلیل معتبری برای ممانعت از انجام واکسیناسیون نیست. واکسن سرخک به خوبی تحمل می‌شود و در کودکان و بزرگسالان دچار عفونت HIV-1 ایمنونوزیک است (اگرچه سطح آنتی‌بادی ممکن است کاهش یابد). به علت شدت بالقوه عفونت با ویروس سرخک نوع وحشی در کودکان دچار عفونت HIV-1، واکسیناسیون روتین سرخک بجز برای آنهایی که به شدت دچار نقص ایمنی هستند، توصیه می‌شود. واکسیناسیون سرخک در افراد مبتلا به سایر نواقص شدید ایمنی سلولی به علت احتمال بیماری ناشی از عفونت ریوی یا CNS پیشرونده با ویروس واکسن ممنوع است.

طول مدت ایمنی القاء شده توسط واکسن حداقل چندین دهه است (اگر طولانی‌تر نباشد). میزان شکست ثانویه واکسیناسیون ۱۵-۱۰ سال بعد از ایمن‌سازی تقریباً ۵٪ تخمین زده شده است اما احتمالاً زمانی که واکسیناسیون بعد از ۱۲ ماهگی انجام شود پایین‌تر است. کاهش غلظت آنتی‌بادی الزاماً دلالت بر از دست دادن کامل ایمنی محافظتی ندارد؛ یک پاسخ ایمنی ثانویه معمولاً بعد از مواجهه مجدد با ویروس سرخک همراه با افزایش سریع در تیتراژ آنتی‌بادی در نبود بیماری بالینی آشکار ایجاد می‌شود.

در حال حاضر دوزهای استاندارد مجاز واکسن سرخک برای کودکان و بزرگسالان دارای ایمنی سالم بی‌خطر هستند. تب تا $39/4^{\circ}\text{C}$ (103°F) در تقریباً ۵٪ گیرندگان سرونگاتیو واکسن رخ

■ اتیولوژی

ویروس سرخجه عضوی از خانواده ماتوناویریده و تنها عضو جنس روبی‌ویروس است. قطر این ویروس پوشش‌دار که RNA تک‌ رشته‌ای نیز دارد ۸۰-۴۰ nm است. پروتئین اصلی این ویروس توسط یک پوشش لیپوپروتئینی یک لایه که دارای برآمدگی‌های میخ‌مانندی که خود حاوی دو گلیکوپروتئین E₁ و E₂ هستند احاطه می‌شود. این ویروس فقط یک نوع آنتی‌ژنی دارد و انسان‌ها تنها مخزن شناخته شده آن هستند.

■ پاتوژنز و پاتولوژی

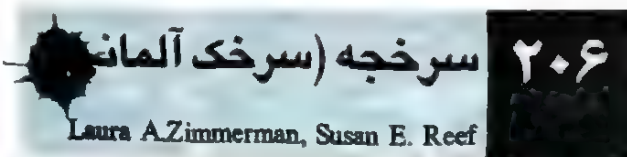
با این که پاتوژنز سرخجه پست ناتال (اکتسابی) به خوبی مشخص است، اما اطلاعات راجع به پاتولوژی بیماری به علت خفیف بودن بیماری، محدود است. ویروس سرخجه توسط قطرات تنفسی از فرد به فرد منتشر می‌شود. جایگزینی اولیه و تکثیر در نازوفارنکس متعاقب انتشار به عقده‌های لنفاوی‌اند. ویرمی پس از آن رخ می‌دهد که در زنان باردار معمولاً موجب عفونت جفت می‌شود. تکثیر جفتی ویروس می‌تواند منجر به عفونت ارگان‌های جنین شود. پاتولوژی CRS در جنین مبتلا به عفونت به خوبی مشخص است به طوری که در آن تقریباً تمامی اعضا عفونی شده‌اند؛ با این حال پاتوژنز CRS فقط کمی مشخص است. در بافت‌ها، عفونت با ویروس سرخجه اثرات مختلفی دارد که می‌تواند از هیچ اثر مشخصی تا تخریب سلولی متنوع باشد. علامت مشخصه عفونت جنینی، مزمن بودن آن است که در طول نمو جنینی در رحم و تا یک سال پس از تولد نیز باقی می‌ماند.

افراد با سرخجه اکتسابی ممکن است ویروس را از هفت روز قبل از بروز راش تا حدود ۵-۷ روز پس از آن دفع کنند. هم عفونت‌های بالینی هم عفونت‌های تحت بالینی مسری محسوب می‌شوند. شیرخواران دارای CRS ممکن است مقادیر زیادی از ویروس را در ترشحات بدن خود، به خصوص از طریق دهان و ادرار، تا یک سالگی دفع کنند. بروز ناگهانی سرخجه، شامل بعضی موارد در محیط‌های بیمارستانی، با موارد شاخص CRS شروع شده‌اند. بنابراین فقط افرادی که نسبت به ویروس سرخجه مصون هستند می‌توانند با شیرخوار دارای CRS یا افرادی که به طور مادرزادی مبتلا به ویروس سرخجه‌اند اما علائم CRS را از خود نشان نمی‌دهند تماس داشته باشند.

همچنان موجب همه‌گیری در جوامع دارای میزان پوشش واکسیناسیون پایین در ملل صنعتی می‌گردد.

■ برای مطالعه بیشتر

- DE SWART RL, MOSS WJ: The immunological basis for immunization series: Module 7: Measles. Update 2020. Geneva: World Health Organization, 2020.
- GRIFFIN DE: Measles immunity and immunosuppression. Curr Opin Virol 46:9, 2020.
- MINA MJ et al: Measles virus infection diminishes preexisting antibodies that offer protection from other pathogens. Science 599:366, 2019.
- MOSS WJ: Measles. Lancet 380:2490, 2017.
- MOSS WJ et al: Feasibility assessment of measles and rubella eradication. Vaccine 39:3544, 2021.
- PHADKE VK et al: Vaccine refusal and measles outbreaks in the US. JAMA 324:1344, 2020.
- STREBEL PM, ORENSTEIN WA: Measles. N Engl J Med 381:349, 2019.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION: Measles vaccines: WHO position paper April 2017. Wkly Epidemiol Rec 92:205, 2017.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION: Progress towards regional measles elimination - worldwide, 2000-2019. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 69:1700, 2020.



در گذشته سرخجه به عنوان نوع دیگری از سرخک یا تب مخملک شناخته می‌شد. پس از یک اپیدمی سرخجه در اوایل سال‌های ۱۹۴۰ در استرالیا، یک چشم‌پزشک به نام نورمن گِری^۱ متوجه بروز کاتاراکت مادرزادی در شیرخوارانی که مادرشان در اوایل بارداری مبتلا به سرخجه شده بودند شد و برای اولین بار سندرم سرخجه مادرزادی^۲ (CRS؛ علائم بالینی در پایین) شرح داده شد. تا سال ۱۹۶۲ یک نمونه‌ی ویروسی جدا برای سرخجه جدا نشده بود.

1- Norman Gregg

2- Congenital Rubella Syndrome

■ اپیدمیولوژی

بزرگ‌ترین اپیدمی اخیر سرخجه در ایالات متحده در سال ۱۹۶۴-۱۹۶۵ رخ داد که در آن حدود ۱۲/۵ میلیون فرد مبتلا شدند و منجر به حدود ۲۰۰۰۰ مورد CRS شد. از زمان معرفی طرح روتین واکسیناسیون ضد سرخجه در سال ۱۹۶۹ در ایالات متحده، تعداد موارد سالانه‌ی ابتلا به سرخجه بیش از ۹۹٪ کاهش یافته است؛ میزان پوشش واکسیناسیون با واکسن حاوی سرخجه (RCV)، از سال ۱۹۹۶ در کودکان ۳۵-۱۹ ماهه بیش از ۹۰٪ بوده است. در سال ۱۹۸۹ هدفی مبنی بر حذف سرخجه و CRS تا سال ۲۰۰۰ در ایالات متحده گذاشته شد قطع انتقال اندمیک ویروس روبلا در سال ۲۰۰۱ به دست آمد و در سال ۲۰۰۴ گروهی از متخصصین به طور متفق‌النظر اعلام کردند که این بیماری دیگر در ایالات متحده یک بیماری اندمیک نیست. معیارهایی که برای نشان دادن نبود انتقال اندمیک به کار برده شده بودند عبارت‌اند از: بروز کم بیماری، شیوع سرمی بالای آنتی‌بادی ضد سرخجه در سراسر کشور، بروزهای ناگهانی کم و محدود (یعنی تعداد موارد ابتلای کم) و نبود انتقال اندمیک ویروس (که با توالی‌بندی ژنتیکی مشخص می‌شود). گرچه از سال ۲۰۰۱ انتقال اندمیک ویروس سرخجه قطع شده است، با این حال ابتلا به سرخجه ادامه دارد و افراد حساس بیش‌تر مبتلا می‌شوند. طی سال‌های ۲۰۱۸-۲۰۱۰، ۴۷ مورد سرخجه گزارش شد؛ ۷۰٪ این موارد در افراد ۴۹-۲۰ ساله (گروه سنی که شامل زنان در سنین باروری می‌باشد) بود. طی این دوره، ۱۳ مورد از CRS گزارش شدند که همگی از مادران خارجی بودند. بنابراین فراهم‌کنندگان مراقبت‌های بهداشتی به علت احتمال عفونت سرخجه در بزرگسالان (به‌ویژه کسانی که به آن جا مهاجرت کرده‌اند یا از کشورهای که در آن طرح کنترل سرخجه برقرار نیست برمی‌گردند) و همین‌طور احتمال بروز CRS در شیرخواران مادرانی که در این دسته‌ها قرار می‌گیرند، باید همچنان مراقب باشند.

هدف برنامه فعال جهانی واکسن ۲۰۲۰-۲۰۱۱، حذف سرخجه در ۵ منطقه از ۶ منطقه‌ی WHO تا ۲۰۲۰ است. گرچه سرخجه و CRS دیگر در منطقه‌ی آمریکایی WHO اندمیک نیستند، مسائل مهم سلامت عمومی در کل جهان هستند. تعداد موارد گزارش شده‌ی سرخجه در جهان در ۲۰۰۰ حدود ۷۰۰/۰۰۰ بود؛ این رقم به ۲۶/۰۰۶ در ۲۰۱۸ کاهش یافت. در هر حال، تعداد موارد سرخجه ممکن است کمتر از حد واقعی تخمین زده شود چون اغلب موارد خفیف هستند، بیماران ممکن

است به دنبال مراقبت پزشکی نروند، موارد ممکن است تشخیص داده نشوند یا ممکن است گزارش نشوند و در برخی کشورها، از طریق سیستم‌های بقای سرخک شناسایی می‌شوند که اختصاصی سرخجه نیستند. برخلاف افزایش در تعداد کشورهایی با برنامه واکسیناسیون سرخجه، ۳۱٪ از کودکان در جهان در سال ۲۰۱۸ بر علیه سرخجه واکسینه نشده‌اند. در سال ۲۰۱۰ تخمین زده شد که ۱۰۵۰۰۰ مورد CRS سالانه در سراسر جهان رخ می‌دهد.

■ تظاهرات بالینی

سرخجه اکتسابی سرخجه اکتسابی معمولاً با یک راش ماکولوپاپولار عمومی که معمولاً تا سه روز باقی می‌ماند مشخص می‌شود (شکل ۱-۲۰۶)، با این که تا ۵۰٪ موارد ممکن است تحت بالینی یا بدون راش باشند. در زمان بروز راش، راش معمولاً خفیف است و ممکن است در افراد دارای پوست تیره به سختی تشخیص داده شود. در کودکان کم‌سن‌تر، راش معمولاً اولین علامت بیماری است. با این حال، در کودکان بزرگ‌تر و در بزرگسالان علایم اولیه مریضی ممکن است ۱ تا ۵ روز زودتر از راش رخ دهند که این علایم شامل تب خفیف، بی‌حالی و علایم تنفسی فوقانی‌اند. دوره کمون ۱۴ روز است (در محدوده ۲۳-۱۲ روز).

لنفادنوپاتی، به خصوص اکسی‌پیتال و پشت‌گوشی^۱، ممکن است در طول هفته‌ی دوم پس از مواجهه ملاحظه شود. با این که سرخجه اکتسابی معمولاً یک بیماری خوش‌خیم محسوب می‌شود، اما در بزرگسالان مبتلا به عفونت، به خصوص در زنان، آرترالژی و آرتریت شایع‌اند. ترومبوسیتوپنی و انسفالیت عوارضی با شیوع کم‌تراند.

سندرم سرخجه مادرزادی

جدی‌ترین نتیجه عفونت ویروس سرخجه زمانی می‌تواند ایجاد شود که یک زن در طول مدت بارداری، به خصوص در ۳ ماهه اول، به عفونت مبتلا شود. عوارض ممکن می‌توانند شامل سقط، مرگ جنینی، زایمان زودرس یا زایمان زنده با نقص‌های مادرزادی باشند. شیرخوارانی که در رحم مبتلا به عفونت با ویروس سرخجه شده‌اند ممکن است نقص‌های فیزیکی بی‌شماری داشته باشند (جدول ۱-۲۰۶)، که معمول‌ترین آنها با چشم‌ها، گوش‌ها و قلب

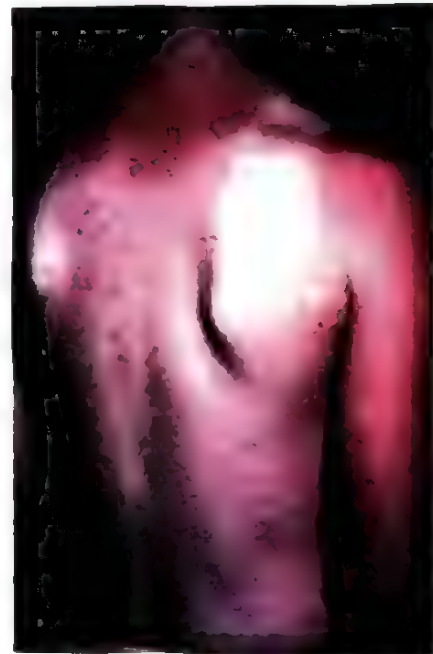
جدول ۱-۲۰۶. تظاهرات گذرا و دائمی شایع در شیرخواران مبتلا به CRS

تظاهرات گذرا	تظاهرات دائمی
هیپاتواسپلنومگالی	اختلالات شنوایی / کری
پنومونیت بینابینی	نقص مادرزادی قلبی (PDA، تنگی شریان پولمونر)
ترومبوسیتوپنی با پورپورا / پتشی (مثل خون‌سازی پوستی یا "سندرم مافین بلوبری")	نقص چشم (آب مروارید، قرنیه‌ی تیره، میکروفتالمی، رتینوپاتی رنگدانه‌دار، گلوکوم مادرزادی)
آنمی همولیتیک	میکروسفالی
رادیولوسنسی استخوانی	عوارض سیستم عصبی مرکزی (تاخیر ذهنی و حرکت، اوتیسم)
عقب‌ماندگی رشد داخل رحمی	
آدنوپاتی	
مننگوآنسفالیت	

■ تشخیص

سرخجه اکتسابی تشخیص بالینی سرخجه اکتسابی به علت تشابه با بسیاری از بیماری‌های راش‌دار، تظاهرات بالینی متفاوت و آمار بالای بیماری‌های خفیف و تحت بالینی سخت است. بیماری‌هایی که از نظر تظاهرات بالینی می‌توانند با سرخجه شباهت داشته باشند عبارتند از: تب مخملک، روزئولا^۱، توکسوپلاسموز، بیماری پنجم، سرخک، زیکا و بیماری‌هایی با لنفادنوپاتی ساب‌اکسی‌پیتال و پست‌اوریکولار. بنابراین نتایج بررسی‌های آزمایشگاهی تنها روش قابل اعتماد برای تأیید تشخیص بیماری حاد محسوب می‌شوند.

ارزیابی آزمایشگاهی عفونت سرخجه با روش‌های سرولوژیک و ویرولوژیک انجام می‌شود. تشخیص سرولوژیک برای سرخجه اکتسابی مرسوم‌ترین راه است و با مشخص شدن آنتی‌بادی IgM در یک نمونه سرم در فاز حاد یا افزایش چهار برابر تیتراژ آنتی‌بادی IgG بین نمونه‌های فاز حاد بیماری و زمان نقاهت، نشان داده می‌شود. برای تشخیص افزایش در تیتراژ آنتی‌بادی‌های IgG که نشان‌دهنده‌ی بیماری حاد باشد، نمونه‌ی فاز حاد باید ۷-۱۰ روز پس از شروع بیماری و نمونه‌ی زمان نقاهت باید حدود ۲۱-۱۴ روز پس از نمونه‌ی اول، گرفته شوند. تکنیک الایزا برای IgM دقیق‌ترین راه تشخیص سرولوژیک است، اما روش IgM غیرمستقیم^۲ نیز قابل قبول است. بعد از عفونت با ویروس سرخجه، آنتی‌بادی IgM ممکن تا ۶ هفته یافت شود. در صورتی که در نمونه‌هایی که تا پنج روز بعد از بروز



شکل ۱-۲۰۶ راش ماکولوپاپولار خفیف ناشی از سرخجه در یک کودک.

مرتبط‌اند. به این مجموعه نقص‌های تولدی شدید، سندرم سرخجه مادرزادی (CRS) می‌گویند. علاوه بر تظاهرات دائمی، بعضی تظاهرات فیزیکی گذرا، مانند ترومبوسیتوپنی همراه پورپورا / پتشی (مثل خون‌سازی پوستی^۱، "سندرم مافین بلوبری") نیز وجود دارند. بعضی شیرخواران ممکن است با عفونت مادرزادی ویروس سرخجه متولد شوند اما علائم یا نشانه‌های مشخصی از CRS را بروز ندهند. این‌ها "شیرخوارانی که فقط عفونت مادرزادی سرخجه دارند" نامیده می‌شوند.

1- dermal erythropoiesis

2- roseola

3- indirect IgM assay

IgM در سرم به طور معمول تا ۶ ماه وجود دارد اما ممکن است تا یک سال پس از تولد نیز قابل پیدا کردن باشد. در بعضی موارد، ممکن است تا یک ماهگی IgM قابل یافت نباشد؛ بنابراین شیرخوارانی که علائم هماهنگ با CRS دارند اما نتیجه‌ی تست بر روی نمونه‌ای که کمی پس از تولد از آن‌ها گرفته شد منفی است، باید دوباره در یک ماهگی تست شوند. تیتراژ سرمی IgG سرخجه‌ای که بیش از زمان مورد انتظار پس از انتقال غیر فعال آنتی‌بادی IgG مادری (یعنی تیتراژ سرخجه‌ای که مانند حالت انتظار، که رقیق شدن دو برابر در ماه است، کاهش نمی‌یابد) یکی دیگر از معیارهای سرولوژیک تأیید CRS است.

در عفونت مادرزادی، ویروس سرخجه بیشتر از سواب گلو و کمتر از ادرار و مایع مغزی نخاعی جدا می‌شود. شیرخوارانی که سرخجه مادرزادی دارند، ممکن است تا یک سالگی هم ویروس را ترشح کنند، اما احتمال مثبت بودن نمونه‌ها برای جداسازی ویروس، در نمونه‌هایی که در ۶ ماه اول پس از تولد گرفته شده‌اند بیشتر است. ویروس سرخجه در شیرخواران مبتلا به CRS توسط RT-PCR نیز می‌تواند پیدا شود.

تشخیص سرخجه در زنان باردار در ایالات

متحد، غربالگری برای آنتی‌بادی IgG سرخجه به عنوان بخشی از مراقبت‌های معمول قبل از تولد توصیه می‌شود. زنان بارداری که تست سرولوژی آنتی‌بادی IgG مثبت دارند، مصون محسوب می‌شوند. زنان باردار مستعد ابتلا باید پس از زایمان واکسن بزنند.

زنان باردار مستعد ابتلا که در معرض ویروس روبلا قرار گرفته‌اند باید برای آنتی‌بادی IgM و در صورت مثبت بودن، توسط تست آنتی‌بادی‌های IgG با تعامیل پایین تأیید شوند تا مشخص شود که آیا در طول دوره‌ی بارداری مبتلا شده‌اند یا نه. زنان بارداری که دارای شواهد عفونت حاد هستند باید از نظر بالینی تحت نظر قرار گیرند و زمانی از بارداری که عفونت مادرزادی رخ داده باید مشخص شود تا بتوان خطر ابتلای جنین را ارزیابی کرد. در بین زنانی که با ویروس سرخجه طی ۱۰ هفته‌اول بارداری آلوده شده‌اند، خطر به دنیا آوردن شیرخوار با CRS، ۹۰٪ است. خطر نقایص هنگام تولد زمانی که عفونت در مراحل دیرتری از بارداری رخ دهد کاهش می‌یابد، و نقایص جنین به ندرت با روبلای مادرزادی بعد از هفته ۱۶ بارداری همراه است، اگرچه نقص شنوایی حسی عصبی ممکن است با

راش گرفته شده باشند، جواب IgM منفی بود، آزمایش سرمی باید تکرار شود.

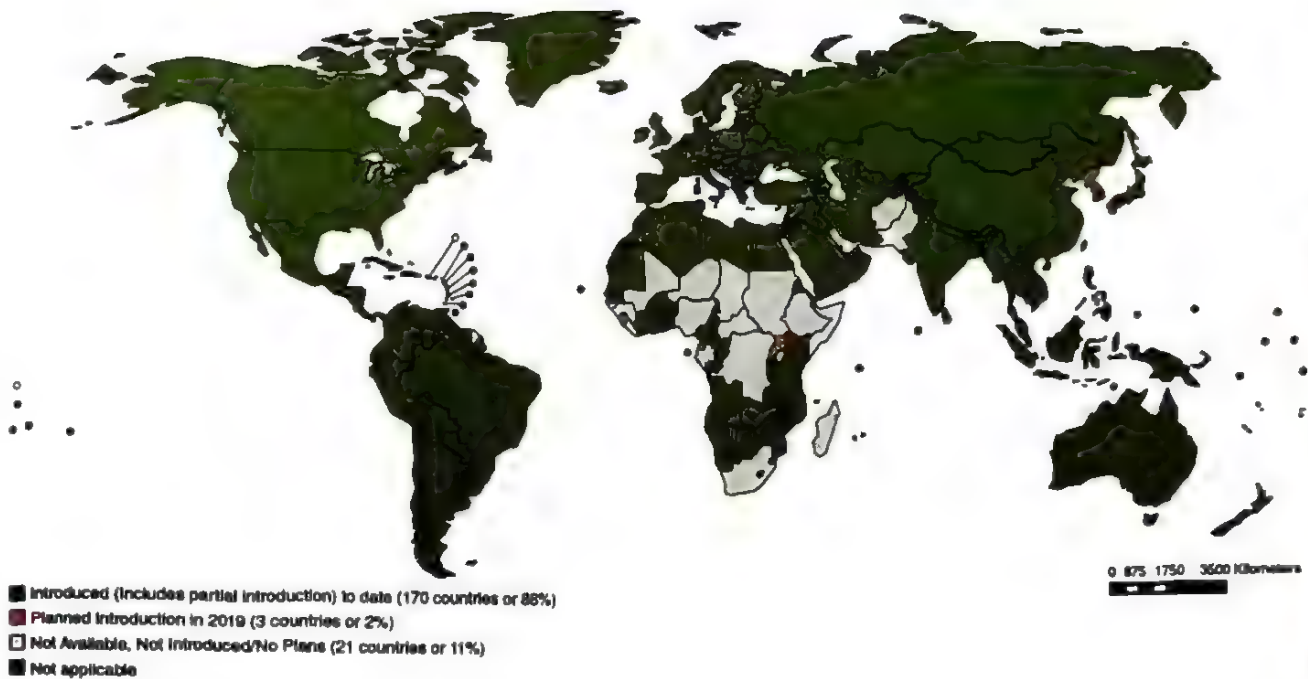
اگرچه ناشایع می‌باشد، ولی عفونت مجدد با ویروس سرخجه امکان‌پذیر است و آنتی‌بادی‌های IgM ممکن است حضور داشته باشند. در این مورد، تست تعامیل به IgG همراه با تست کردن IgG جهت تمایز عفونت سرخجه اولیه از عفونت مجدد انجام می‌شود. آنتی‌بادی‌ها با تعامیل کم در سرم بیمار نشان‌دهنده‌ی عفونت اخیراند. آنتی‌بادی‌های IgG بالغ (با تعامیل بالا) به احتمال زیاد نشان‌دهنده‌ی عفونتی‌اند که حداقل ۲ ماه قبل رخ داده باشد. تست کردن تعامیل به طور خاص در تشخیص سرخجه در زنان باردار مفید است و می‌تواند خطر CRS را نیز بررسی کند.

ویروس سرخجه می‌تواند از نازوفارنکس قبل از بروز علائم و تا ۲ هفته بعد از بروز راش جدا شود. با این حال ترشح ویروس در افراد مبتلا به سرخجه اکتسابی دقیقاً قبل از ۴ روز یا تا ۴ روز پس از شروع راش در بیشترین حد خود قرار دارد و این بازه‌ی زمانی بهترین بازه برای نمونه‌گیری برای کشت ویروس است. سرخجه می‌تواند با پیدا کردن RNA ویروسی توسط آزمایش PCR - reverse transcriptase نیز تشخیص داده شود؛ جداسازی ویروس سرخجه نیز می‌تواند در تشخیص سرخجه به کار رود.

سندرم سرخجه مادرزادی - تریاد کلاسیک CRS -

تظاهرات بالینی آب مروارید، اختلالات شنوایی و نقص قلبی - در حدود ۱۰٪ شیرخواران مبتلا به CRS دیده می‌شود. ممکن است شیرخواران ترکیبات مختلفی از نواقص را بروز دهند که مربوط به این می‌شود که در چه زمانی از دوره‌ی بارداری، عفونت رخ داده است. اختلال شنوایی شایع‌ترین نقص منفرد در CRS است. با این حال، مانند سرخجه اکتسابی، بسیار پیشنهاد می‌شود تشخیص آزمایشگاهی عفونت مادرزادی نیز انجام شود، به خصوص چون اکثر تظاهرات بالینی اختصاصی نیستند و ممکن است به علت سایر عفونت‌های داخل رحمی باشد. تشخیص زودهنگام CRS به انجام مداخلات پزشکی مناسب برای ناتوانی‌های خاص کمک می‌کند و موجب اجرای سریع روش‌های کنترل عفونت می‌شود.

تست‌های تشخیصی‌ای که برای تأیید CRS وجود دارند شامل آزمایش‌های سرولوژیک و پیدا کردن ویروس است. در شیرخوارانی که مبتلا به عفونت مادرزادی هستند، آنتی‌بادی



شکل ۲-۲۰۶ کشورهای که از واکسن سرخجه در برنامه‌ی ایمن‌سازی ملی کودکان خود استفاده می‌کنند (سال ۲۰۱۸). سلب مسئولیت - مرزها و اسامی نشان داده شده و نام‌های به کار رفته در این نقشه دلالت بر اظهار یا نظر سازمان بهداشت جهانی در مورد وضعیت حقوقی هر کشور، قلمرو، شهر یا منطقه و یا مقامات آن، یا در مورد تحدید مرزها یا مرزهای آن نیست. نقطه‌ها یا خط چین‌های روی نقشه نشان دهنده خطوط مرزی تقریبی می‌باشد که ممکن است در مورد آنها توافق کامل وجود نداشته باشد.

بارداری خود خاتمه بدهد. در این موارد، تجویز ۲۰mL ایمونوگلوبولین به صورت تزریق IM طی ۷۲ ساعت پس از مواجهه، خطر سرخجه را کاهش می‌دهد اما آن را حذف نمی‌کند.

عفونت تا هفته ۲۰ رخ دهد. به علت احتمال نتایج مثبت کاذب، تست آنتی‌بادی IgM سرخجه برای زنان باردار بدون سابقه‌ای از بیماری یا تماس با بیماری شبیه سرخجه توصیه نمی‌شود.

درمان

سرخجه

■ **پیشگیری**
پس از جداسازی ویروس سرخجه در اوایل سال‌های ۱۹۶۰ و رخ دادن یک پاندمی ویرانگر سرخجه در ۱۹۶۴-۱۹۶۵، واکسنی علیه سرخجه ساخته شد و در سال ۱۹۶۹ نیز مجوز گرفت. در حال حاضر اکثر واکسن‌های حاوی سرخجه (RCVs^۱) مورد استفاده در سراسر دنیا، به صورت مخلوطی از سرخک و سرخجه (MR) یا سرخک، اوریون و سرخجه (MMR^۲) هستند. واکسن چهار ظرفیتی سرخک، اوریون، سرخجه و آبله‌مرغان (MMPV) نیز وجود دارد اما به طور گسترده استفاده نمی‌شود. واکسن‌های حاوی سرخجه که در دسترس هستند، ویروس واکسن زنده ضعیف شده دارند.

بار عفونت سرخجه بر سلامت عمومی در درجه اول توسط

هیچ درمان مشخصی برای عفونت با ویروس سرخجه وجود ندارد. درمان‌های علامتی برای بعضی از تظاهرات مثل تب و درد مفاصل مناسب است. ایمونوگلوبولین موجب جلوگیری از عفونت سرخجه پس از مواجهه نمی‌شود، بنابراین به عنوان پروفیلاکسی روتین پس از مواجهه توصیه نمی‌شود. با این که ایمونوگلوبولین ممکن است موجب تغییر یا سرکوب علائم شود، می‌تواند یک احساس ایمنی غیر قابل ضمانت ایجاد کند: زنانی که در زمان کوتاهی پس از مواجهه با سرخجه، ایمونوگلوبولین دریافت کرده‌اند، شیرخواران مبتلا به سرخجه مادرزادی به دنیا آورده‌اند. تجویز ایمونوگلوبولین باید فقط زمانی صورت گیرد که زن بارداری که با فرد مبتلا به سرخجه مواجهه پیدا کرده است، حاضر نباشد تحت هیچ شرایطی به

1- Rubella - containing vaccines

2- measles, Mumps and rubella

روبلای دریافت کرده‌اند، در ۳۰۰۰ زن مورد مطالعه هیچ کودک مبتلا به CRS ای متولد نشد. دریافت RCV طی بارداری به طور عادی دلیلی برای ختم بارداری نیست.

در سال ۲۰۱۸، ۱۶۸ کشور (۸۷٪) از ۱۹۴ کشور عضو WHO، توصیه بر وارد شدن واکسیناسیون علیه سرخچه با RCV به برنامه‌ی واکسیناسیون معمول دوران کودکی کردند (شکل ۲-۲۰۶). در مناطق آمریکایی، اروپایی، جنوب شرقی آسیا و نواحی غربی اقیانوس آرام WHC هدفی مبنی بر حذف سرخچه و CRS گذاشته شده است. در دو ناحیه‌ی دیگر (مدیترانه شرقی و آفریقایی) هنوز این اهداف تعیین نشده‌اند.

■ برای مطالعه بیشتر

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Control and prevention of rubella: Evaluation and management of suspected outbreaks, rubella in pregnant women, and surveillance for congenital rubella syndrome. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1:50, 2001.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Notice to readers: Revised ACIP recommendation for avoiding pregnancy after receiving a rubella-containing vaccine. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 50:1117, 2001.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Rubella, in Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases, 5th ed, SW Roush et al (eds). Atlanta, Centers for Disease Control and Prevention, 2018, Chapter 14. Available at <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/index.html>. Accessed January 1, 2020.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Rubella, in Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases, 10th ed, Jennifer Hamborsky et al (eds). Washington, DC, Public Health Foundation, 2015, Chapter 18. Available at <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html>. Accessed December 4, 2017.

GRANT GB et al: Progress toward rubella and congenital rubella syndrome control and elimination: Worldwide, 2000-2018. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 68:855, 2019.

بروز موارد CRS در بین زنانی که حین حاملگی آلوده شده‌اند، اندازه‌گیری می‌شود. اپیدمی سرخچه در سال‌های ۱۹۶۴-۱۹۶۵ در ایالات متحده، شامل بیش از ۳۰۰۰۰ مورد عفونت طی بارداری شد. CRS در حدود ۲۰۰۰۰ مورد از موالید زنده رخ داد، که از آنها بیش از ۱۱۰۰۰ مورد کر بودند، بیش از ۲۵۰۰ مورد کور بودند و حدود ۲۰۰۰ مورد عقب‌مانده‌ی ذهنی بودند. این اپیدمی هزینه‌ای بیش از یک و نیم میلیارد دلار در برداشت. تخمین زده شده است که هزینه برای کودکان مبتلا به CRS طیفی از ۱۱/۲۵۵ دلار در کشورهای با درآمد پایین تا ۹۳۴/۰۰۰ در کشورهای با درآمد بالا دارد.

در برخی کشورها، مدارک ثبت‌شده‌ی کمی برای روشن‌سازی اپیدمی CRS وجود دارد اما دسته‌های CRS در کشورهای در حال توسعه گزارش شده‌اند. قبل از معرفی طرح ایمن‌سازی علیه سرخچه در ایالات متحده، بروز CRS ۰/۱-۰/۲ مورد در هر ۱۰۰۰ متولد زنده طی دوره‌های اندمیک و ۱-۴ مورد در هر ۱۰۰۰ متولد زنده در دوره‌های اپیدمیک است. در جایی که ویروس سرخچه در حال گردش باشد و زنان در سن باروری مستعد ابتلا به عفونت باشند، موارد CRS رخ خواهد داد. مؤثرترین راه پیشگیری از سرخچه اکتسابی و CRS، واکسیناسیون با RCV است. یک دوز واکسن موجب القای بالا رفتن مقدار آنتی‌بادی در سرم ۹۵٪ افراد یا حتی بیشتر در افراد یک ساله یا بزرگ‌تر می‌شود. ایمنی حاصله، بلندمدت محسوب می‌شود و حتی احتمالاً در طول مدت زندگی باقی می‌ماند. شایع‌ترین واکسن مورد استفاده در دنیا از سویه‌ی RA27/3 ویروس است. در حال حاضر توصیه برای واکسیناسیون علیه سرخچه به طور معمول در ایالات متحده، به صورت دریافت دوز اول واکسن MMR در ۱۲-۱۵ ماهگی و دریافت دوز دوم در ۴-۶ سالگی است. سایر گروه‌های هدف برای دریافت یک دوز واکسن سرخچه شامل نوجوانان و بزرگسالانی که مدرک ثبت‌شده‌ای که نشان‌دهنده‌ی ایمنی باشد نداشته باشند، افراد در محیط‌های اجتماعی (مثل دانشجویان، افراد ارتشی، کارکنان سیستم‌های مراقبت بهداشتی و مراقبت کودکان)، مسافران بین‌المللی، و زنان مستعد ابتلا قبل و بعد از بارداری می‌شوند.

زنانی که می‌دانیم باردارند، به علت احتمال خطر انتقال ویروس زنده‌ی ضعیف شده روبلا به جنین در حال رشد، نباید RCV دریافت کنند. به علاوه تا ۲۸ روز پس از دریافت RCV نیز نباید برای بارداری تلاش کرد. در مطالعات انجام شده برای پیگیری زنانی که باردار بوده‌اند ولی اطلاع نداشته‌اند اما واکسن

وضعیت واکسیناسیون یا سابقه مسافرت مورد شک قرار گیرد.

■ عوامل اتیولوژیک

اوریون یک بیماری ویروسی حاد است که توسط پارامیکسو ویروس از جنس روبولا ویروس در خانواده پارامیکسو ویریده ایجاد می‌شود. این RNA ویروس تک رشته‌ای، negative-sense، پوشش‌دار، اندازه‌ای حدود ۱۵/۳kb دارد و چندین پروتئین مینور و هفت پروتئین مازور را کدگذاری می‌کند. ویروس اوریون سریعاً توسط فرمالین، اتر، کلروفرم، حرارت و نور فرابنفش غیرفعال می‌شود. تنها یک سروتیپ ویروس اوریون وجود دارد. یکی از هفت پروتئین کد شده مازور یعنی پروتئین هیدروفوبیک کوچک (SH) بیش تغییرپذیری را در بین سویه‌ها نشان می‌دهد؛ بنابراین توالی نوکلئوتید ژن SH برای تعیین ژنوتیپ ویروس جهت اهداف اپیدمیولوژیک مولکولی به کار می‌رود.

۱۲ ژنوتیپ شناخته شده ویروس اوریون با حروف A تا N (بجز E و M) نامگذاری شده‌اند. در ایالات متحده بیش از ۹۸٪ نمونه‌های ویروس اوریون که از ۲۰۱۵ تا ۲۰۱۷ تعیین ژنوتیپ شده‌اند، از ژنوتیپ G بودند. اغلب واکسن‌های اوریون که در سراسر جهان مجوز گرفتند از سویه‌های ویروسی از ژنوتیپ A، B یا N تشکیل شده‌اند. سویه ویروس اوریون (Jeryl Lynn) که در واکسن‌های ایالات متحده استفاده می‌شود از ژنوتیپ A است.

■ اپیدمیولوژی

اوریون در تمام دنیا رخ می‌دهد و در بسیاری از کشورها اندمیک است. در غیاب واکسیناسیون روتین، بروز اوریون ۱۰۰۰ - ۱۰۰ مورد در هر ۱۰۰/۰۰۰ جمعیت، با پیک‌های اپیدمی هر ۲-۵ سال می‌باشد. از ۱۹۹۹ تا ۲۰۱۹ به‌طور متوسط بیش از ۵۰۰۰۰۰ مورد اوریون سالانه به سازمان بهداشت جهانی گزارش شدند؛ با این حال، تخمین بروز جهانی اوریون چالش برانگیز است، چون تعداد کمی از کشورها به‌طور روتین اطلاعات مربوط به بروز اوریون را جمع‌آوری می‌کنند. از ۲۰۱۸ واکسن اوریون به‌طور روتین در ۱۲۲ کشور استفاده می‌شود. بروز اوریون تا ۹۹-۹۷٪ در کشورهایی که برنامه واکسیناسیون روتین دو دوز سرخک، اوریون و سرخجه (MMR) را دارند و تا ۸۸-۸۷٪ در کشورهایی با برنامه واکسیناسیون تک دوزی کاهش یافته است. با این حال از اواسط دهه ۲۰۰۰، همه‌گیری‌های بزرگ اوریون بین جمعیت‌هایی با پوشش بالای دو دوز MMR در کشورهایی با برنامه‌های روتین ایمن‌سازی اوریون گزارش شده است. اغلب

REEF S, PLOTKIN SA: Rubella vaccine, in Vaccines, SA Plotkin and WA Orenstein (eds). Philadelphia, Saunders, 2018, pp 970-1000.

THOMPSON K, ODAHOWSKI C: The costs and valuation of health impacts of measles and rubella risk management policies. Risk Anal 36:1357, 2016.

VYNNYCKY E et al: Using seroprevalence and immunisation coverage data to estimate the global burden of congenital rubella syndrome, 1996-2010: A systematic review. PLoS One 11:e0149160, 2016.

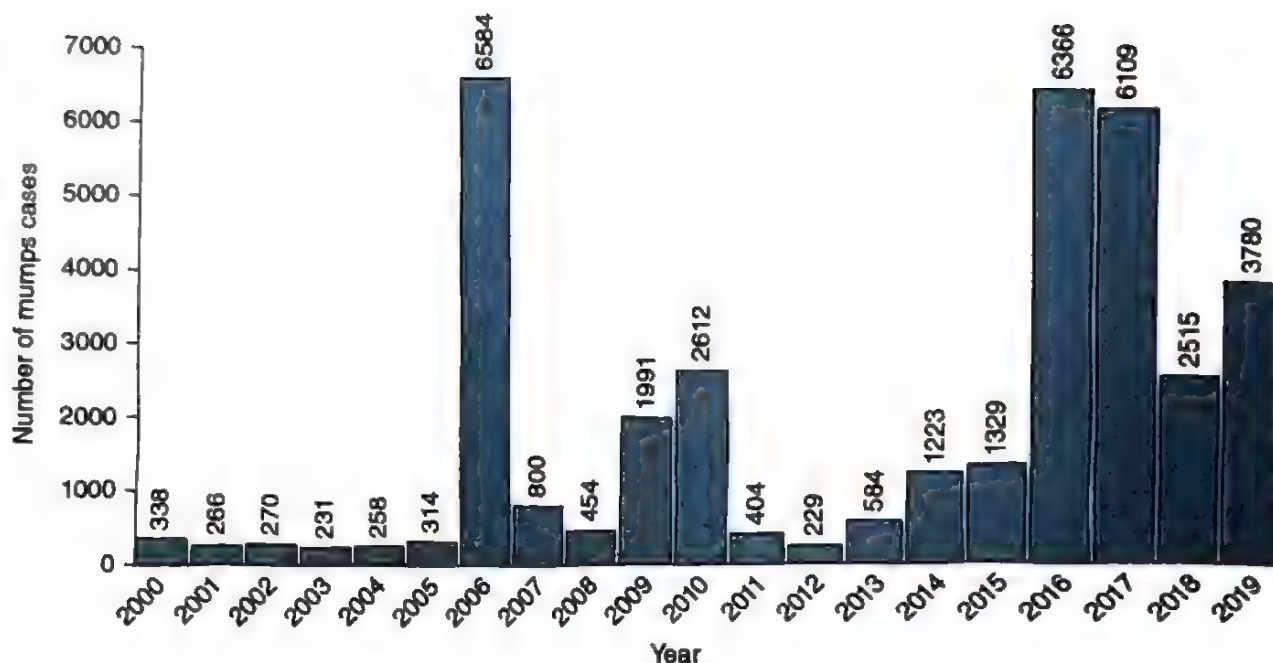
WORLD HEALTH ORGANIZATION: Rubella, module 11, in The Immunological Basis for Immunization Series. Geneva, WHO, Available at 2008. <http://www.who.int/immunization/documents/ISBN978924159684/en/index.html>. Accessed December 4, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION: Rubella vaccines: WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec 86:301, 2011. Available at <http://www.who.int/wer/2011/wer8629.pdf?ua=1>. Accessed December 4, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION: Global Vaccine Action Plan 2011- Geneva, WHO, 2013. Available at http://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/GV_AP_doc_2011_2020/en/. Accessed May 26, 2021.



اورین یک بیماری ویروسی سیستمیک، خود محدود و حاد است که معمولاً با پاروتیت یا تورم سایر غدد بزاقی مشخص می‌شود. اگرچه اوریون زمانی یک بیماری همگانی دوران کودکی در ایالات متحده در نظر گرفته می‌شد، واکسیناسیون روتین اوریون منجر به کاهش بیش از ۹۹٪ موارد تا اوایل دهه ۲۰۰۰ گردید. با این حال، از ۲۰۰۶، افزایشی در موارد اوریون در این کشور رخ داده است که اغلب آن بین افرادی است که به‌طور کامل واکسینه شده‌اند. اوریون باید در تمام بیماران مبتلا به پاروتیت یا عوارض اوریون (مبحث «تظاهرات بالینی» را ببینید)، بدون توجه به سن،



شکل ۲۰۷-۱ موارد گزارش شده اوریون، ایالات متحده، ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۹.

عوامل متعددی احتمالاً در خطر ابتلا به عفونت اوریون در بین افراد واکسینه شده، دخیل هستند. بدنال واکسیناسیون، این عوامل عبارتند از: (۱) شکست در ایجاد پاسخ ایمنی، (۲) ایجاد پاسخ ایمنی سطح پایین که برای حفاظت کافی نمی‌باشد، (۳) کاهش در ایمنی در طول زمان (کاهش ایمنی) بعد از ایجاد اولیه پاسخ ایمنی القا شده توسط واکسن، (۴) سطوح پایین‌تر آنتی‌بادی‌های القا شده توسط واکسن برای سویه‌های ویروس نوع وحشی در گردش نسبت به سویه ویروسی واکسن، و (۵) فرکانس کمتر تقویت ایمونولوژیک تحت بالینی به دلیل عدم تماس با ویروس نوع وحشی حین دوره‌هایی از بروز پایین بیماری.

■ پاتوزنز

انسان‌ها تنها مخزن طبیعی شناخته شده برای ویروس اوریون هستند که از طریق تماس مستقیم با قطرات تنفسی یا بزاق افراد آلوده منتقل می‌شود. متوسط دوره کمون ۱۸-۱۶ روز با طیفی بین ۱۲ تا ۲۵ روز است. فرد بیشترین عفونت‌زایی را از ۲ روز قبل تا ۵ روز بعد از شروع پاروتیت یا تورم سایر غدد بزاقی دارد. با این حال، ویروس اوریون در بزاق از ۷ روز قبل از شروع و تا ۹ روز بعد از شروع این علایم تشخیص داده می‌شود. ویروس اوریون از ادرار و مایع منی تا ۱۴ روز بعد از شروع پاروتیت جدا شده است، اگرچه مطالعه‌ای قابلیت انتقال ویروس از طریق این مایعات را ارزیابی نکرده است.

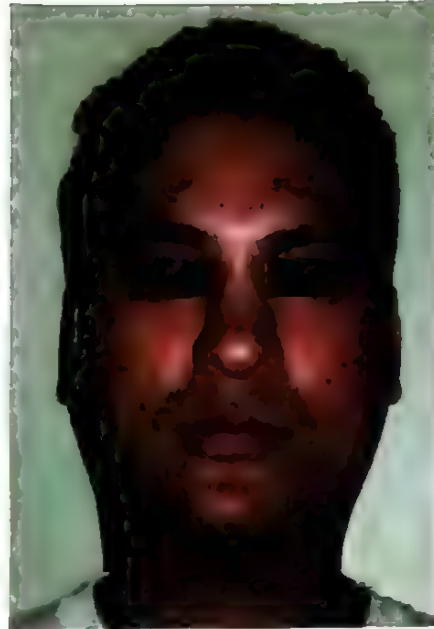
طغیان‌ها در شرایط تماس نزدیک شدید یا متداول مثل دانشگاه‌ها، جوامع نزدیک، و مراکز تادیبی رخ داده است و بیشتر موارد در افراد با واکسیناسیون کامل به وقوع پیوسته است. علی‌رغم این طغیان‌ها، بروز اوریون همچنان در کشورهایی که واکسیناسیون روتین اوریون را ندارند، خیلی بالاتر می‌باشد. در ایالات متحده قبل از مجوز واکسن برای اوریون در سال ۱۹۶۷، بیش از ۱۰۰۰۰۰ مورد اوریون سالیانه رخ می‌داد. بعد از پیاده‌سازی خط مشی واکسیناسیون تک دوزی اوریون در ۱۹۷۷ و خط مشی دو دوزی بعدی در ۱۹۸۹، موارد اوریون گزارش شده به متوسط سالانه حدود ۳۰۰ مورد تا اوایل دهه ۲۰۰۰ کاهش یافت. با این حال از سال ۲۰۰۶ افزایشی در موارد اوریون در ایالات متحده با چندین سال اوج گزارش گردید (شکل ۲۰۷-۱). حین بیشترین اوج در موارد، از ژانویه ۲۰۱۶ تا ژوئن ۲۰۱۷، ۱۵۰ همه‌گیری اوریون و ۹۲۰۰ مورد مرتبط با همه‌گیری در طیفی از موقعیت‌ها و گروه‌ها شامل مدارس، دانشگاه‌ها، تیم‌ها و تسهیلات ورزشی، گروه‌های کلیسا، محل‌های کار و جشن‌ها و مناسبت‌های بزرگ گزارش شدند. در حالی‌که اغلب موارد در بزرگسالان جوان کامل واکسینه شده در ارتباط با همه‌گیری‌های دانشگاهی بزرگ رخ داده‌اند، حدود یک سوم موارد اطفال یا نوجوانان که اغلب آنها واکسینه بودند را مبتلا کردند. از ۲۰۲۰، اوریون در ایالات متحده اندمیک است و اهداف حذفی برای بیماری وجود ندارد.

شکل ۲-۲۰۷ یک

فرد قبل از گرفتن اوریون (A)
و روز سوم پاروتیت حاد
دوطرفه (B).



A



B

عفونت است (به علت دمی‌لینیزاسیون اطراف وریدی و التهاب سلول تک‌هسته‌ای دور عروقی) تا اینکه نتیجه‌ی آسیب مستقیم سیتوتوکسیک ویروس ناشی از تهاجم ویروسی به CNS باشد. اگرچه نادر است ولی انسفالیت اولیه اوریون با جداسازی ویروس اوریون از بافت مغز همراهی داشته است. عفونت مایع پری‌لنف احتمالاً از طریق نفوذ رتروگرید ویروس از غدد لنفاوی گردنی در پی ویرومی رخ می‌دهد، اما عفونت می‌تواند از طریق CSF در موارد آلودگی اوریونی CNS رخ دهد - با توجه به این که پری‌لنف با CSF ارتباطاتی دارد. ویروس در پری‌لنف می‌تواند منجر به عفونت حلزون گوش و تخریب اجسام کورتی و غشای تکثوریال شود که منجر به کری موقت یا دائمی می‌شود. شواهد انتشار جفتی و داخل رحمی در حاملگی هم در ابتدا و هم انتهای بارداری پیدا شده است. ویروس مکرراً به کلیه‌ها منتشر می‌شود ولی درگیری کلیوی در اوریون تقریباً همیشه خوش‌خیم است.

■ تظاهرات بالینی

در حالی که عفونت اوریون معمولاً با پاروتیت یا تورم سایر غدد بزاقی ظاهر می‌یابد، ولی می‌تواند از بدون علامت یا علائم تنفسی غیراختصاصی تا عوارض جدی متغیر باشد. اوریون می‌تواند در فردی که به طور کامل واکسینه شده است رخ دهد، ولی افراد واکسینه شده در خطر کمتری از نظر اوریون و عوارض آن قرار دارند. عفونت اوریون در حدود ۲۰٪ بیماران واکسینه نشده، بدون علامت است؛ نسبت بدون علامت در بین افراد واکسینه شده ناشناخته است.

پاروتیت می‌تواند چندین روز بعد از علائم پیش درآمد تب

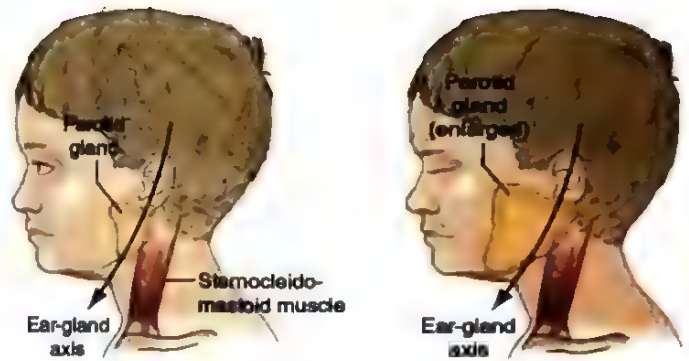
تکثیر اولیه ویروس اوریون احتمالاً در مخاط بینی یا اپی‌تلیوم مخاطی تنفسی فوقانی رخ می‌دهد. با توجه به طیف علائم، این گونه فرض می‌شود که بعد از عفونت مخاط تنفسی، ویروس به گره‌های لنفاوی منطقه‌ای گسترش می‌یابد. سلول‌های تک‌هسته‌ای و سلول‌های موجود در گره‌های لنفی منطقه‌ای می‌توانند آلوده شوند؛ چنین عفونتی ایجاد ویرومی را که معمولاً ۳ تا ۵ روز طول می‌کشد، تسهیل می‌نماید. ویرومی می‌تواند منجر به طیفی از واکنش‌های حاد التهابی گردد که اغلب در غدد بزاقی (منجر به پاروتیت می‌شود) و بیضه‌ها (منجر به اورکیت می‌شود) رخ می‌دهد. سایر محل‌های انتشار ویروس عبارتند از کلیه‌ها (به صورت فرکانس ویروری)، سیستم عصبی مرکزی (CNS)، پانکراس، قلب، تخمدان‌ها، غدد پستانی، مایع پری‌لنف در کولکثا، و (طی حاملگی) جنین.

اطلاعات کمی در مورد پاتولوژی اوریون وجود دارد چون بیماری به ندرت کشنده است. غدد بزاقی درگیر حاوی ارتشاح‌های سلول تک‌هسته‌ای اطراف عروقی و بینابینی هستند و خونریزی همراه با ادم بارز را نشان می‌دهند. سطوح سرمی و ادراری آمیلاز ممکن است در نتیجه التهاب و تخریب بافتی در غده پاروتید، افزایش یافته باشند. نکروز سلول‌های مجاری آسینی و اپیتلیال در غدد بزاقی و در اپیتلیوم زایای لوله‌های سمینیفروس بیضه‌ها آشکار است. ویروس احتمالاً از طریق شبکه کوروئید یا از طریق سلول‌های تک‌هسته‌ای انتقالی حین ویرومی پلاسما وارد مایع مغزی نخاعی (CSF) می‌گردد. اگرچه داده‌های مرتبط محدودند، ولی در بسیاری موارد به نظر می‌رسد که انسفالیت اوریون یک فرآیند parainfectious یا پس از

نادر است. اورکیت معمولاً طی هفته اول پاروتیت رخ می‌دهد ولی می‌تواند تا ۶ هفته بعد از پاروتیت ایجاد گردد. هر دو بیضه در حدود ۳۰-۱۰٪ موارد درگیر هستند. بیضه دردناک و تندر است و می‌تواند تا چند برابر اندازه طبیعی‌اش بزرگ شود. درد و تورم ممکن است برای یک هفته طول بکشد، در حالی که تندر نس ممکن است برای چند هفته ادامه داشته باشد. آتروفی بیضه در حدود ۳۰-۵۰٪ بیضه‌های درگیر ایجاد می‌شود. ایجاد آنتی‌بادی‌های ضد اسپرم، کاهش تولید تستوسترون، و اختلال حرکت اسپرم به واسطه ایجاد اولیگواسپرمی، آزوواسپرمی یا آستوواسپرمی ممکن است منجر به عقیمی موقت یا ناباروری گردد. با این حال هیچ مطالعه‌ای خطر ناباروری دائمی در مردان مبتلا به اورکیت اوریون را ارزیابی نکرده است.

حدود ۷٪ زنان پس از بلوغ واکسینه نشده و ۱٪ واکسینه شده دچار اووفوریت می‌شوند که ممکن است با درد قسمت تحتانی شکم و استفراغ همراه باشد. میزان ماستیت در اوریون تخمین زده شده که تا ۳۰٪ در بین زنان بعد از بلوغ واکسینه نشده و تا ۱٪ در بین زنان بعد از بلوغ واکسینه شده باشد. پانکراتیت در حدود ۴٪ بیماران مبتلا به اوریون واکسینه نشده و ۱٪ واکسینه شده رخ می‌دهد. تشخیص پانکراتیت اوریون که ممکن است به صورت درد شکمی تظاهر یابد مشکل است چون افزایش سطح سرمی آمیلاز می‌تواند با پاروتیت یا پانکراتیت مرتبط باشد. با این حال، لیپاز سرم در پانکراتیت افزایش یافته است و وجود هم آمیلاز و هم لیپاز سرمی افزایش یافته می‌تواند به تشخیص اینکه پانکراتیت علاوه بر پاروتیت وجود دارد یا خیر کمک کند. کاهش شنوایی مرتبط با عفونت اوریون می‌تواند در ۴٪ بیماران مبتلا به اوریون واکسینه نشده و کمتر از ۱٪ افراد واکسینه شده رخ دهد. کاهش شنوایی مرتبط با اوریون معمولاً ناگهانی آغاز می‌گردد، یک طرفه و گذرا است و ممکن است مرتبط با علایم وستیبولار باشد. کاهش شنوایی دوطرفه و دائمی نادر است.

ویروس اوریون به میزان زیادی نوروتروپیک است، درگیری تحت بالینی CNS که در ۵۵٪ بیماران رخ می‌دهد به صورت پلئوسیتوز CSF آشکار می‌شود. با این حال، عفونت علامتدار CNS کمتر شایع است. مننژیت آسپتیک در ۱٪ بیماران واکسینه شده و تا ۱۰٪ بیماران واکسینه نشده رخ می‌دهد و تظاهر خود محدود بدون خطر بارز مرگ یا سیکل طولانی مدت دارد. علایم مننژیت آسپتیک شامل سفتی گردن، سردرد و خواب‌آلودگی معمولاً حدود ۵ روز بعد از پاروتیت ظاهر می‌گردند.



شکل ۳-۲۰۷ نمایش شماتیک غده پاروتید عفونی شده با ویروس اوریون (راست) در مقایسه با غده طبیعی (چپ). یک عقده لنفاوی گردنی بزرگ شده معمولاً در خلف خط فرضی وجود دارد.

درجه پایین، بی‌حالی، میالژی، سردرد و آنورکسی رخ دهد. پاروتیت معمولاً به مدت ۵ روز (طیف، ۳ تا ۷ روز) طول می‌کشد؛ اغلب موارد طی ۱۰ روز برطرف می‌شوند. پاروتیت معمولاً دوطرفه است و ممکن است همزمان در دو طرف رخ ندهد؛ درگیری یک طرفه در حدود یک سوم موارد اتفاق می‌افتد. تورم غده پاروتید همراه با تندر نس و محو شدن فضای بین لاله گوش و زاویه مندیبل است (شکل‌های ۲۰۷-۲ و ۲۰۷-۳). بیمار معمولاً درد گوش و درد فک را گزارش می‌دهد و خوردن، بلعیدن یا صحبت کردن برای وی مشکل است. مننژیت مجرای پاروتید معمولاً قرمز و متورم می‌باشد. غدد ساب‌ماگزیلاری و زیربانی کمتر از غده پاروتید درگیر می‌شوند و تقریباً هرگز به تنهایی درگیر نمی‌شوند. در تقریباً ۶٪ موارد اوریون، انسداد درناژ لنفاوی ثانویه به تورم دوطرفه غده بزاقی ممکن است منجر به ادم فرورونده جلوی جتاغ گردد که اغلب با آدنیت ساب‌مندیولار و به ندرت با ادم سوپراگلوتیک که بسیار تهدیدکننده‌تر است، همراه است.

شایع‌ترین عوارض اوریون عبارتند از اورکیت، اووفوریت، ماستیت، پانکراتیت، کاهش شنوایی، مننژیت و انسفالیت. عوارض می‌توانند در غیاب پاروتیت رخ دهند و در بین بالغین شایع‌تر از کودکان و در بین مردان شایع‌تر از زنان است که احتمالاً به دلیل اورکیت می‌باشد.

اورکیت (التهاب بیضه)، معمولاً همراه با تب است و شایع‌ترین عارضه می‌باشد که در ۳۰٪ مردان بعد از بلوغ واکسینه نشده و ۶٪ واکسینه شده ایجاد می‌گردد. این عارضه در کودکان

انسفالیت در ۱٪ بیماران ایجاد می‌شود که با تب بالا، تغییرات بارز در سطح هوشیاری، تشنج، و علائم عصبی فوکال تظاهر می‌یابد. تغییرات الکتروانسفالوگرافیک ممکن است دیده شود. عارضه دائمی بعضی مواقع در بازمانده‌ها شناسایی شده‌اند و عفونت‌های بزرگسالان نتایج ضعیف‌تری نسبت به نتایج عفونت در اطفال دارند. میزان مرگ و میر همراه با انسفالیت اوربیونی تقریباً ۱/۵٪ است. سایر مشکلات CNS که گهگاهی با اوربیون همراه می‌شوند شامل آتاکسی مخچه‌ای، فلج عصب صورتی، میلیت عرضی، هیدروسفالی، سندرم گیلن‌باره، فلج شل و تغییرات رفتاری هستند.

میوکاردیت و فیبروالاستوز اندوکاردی نادر و خودمحدودشونده‌اند ولی ممکن است نشان‌دهنده عوارض شدید عفونت اوربیونی باشند. با این حال تغییرات الکتروکاردیوگرافیک همراه با اوربیون تا ۱۵٪ موارد گزارش شده‌اند. سایر عوارض نامعمول شامل تیروئیدیت، نفریت، آرتریت، بیماری کبدی، کراتیوویت و پورپورای ترومبوسیتوپنیک می‌باشند. عملکرد کلیوی غیرطبیعی رایج است اما نفریت شدید تهدیدکننده حیات نادر است.

عفونت اوربیون در زنان باردار معمولاً خوش‌خیم است و شدیدتر از زنانی که باردار نیستند نمی‌باشد. شواهد پیشنهاد دهنده ارتباط بین عفونت مادری اوربیون و افزایش میزان سقط خودبخودی یا مرگ داخل رحمی جنینی، غیرقطعی است.

عفونت مجدد اوربیون هم بعد از عفونت طبیعی و هم عفونت مکرر (که در آن تورم غده پاروتید برطرف می‌شود و سپس هفته‌ها تا ماه‌ها بعد در همان سمت یا سمت دیگر ایجاد می‌گردد) می‌تواند رخ دهد. در گذشته، عفونت مجدد اوربیون به نظر می‌آمد که نادر باشد ولی اطلاعات جدیدتر مطرح کرده‌اند که عفونت مجدد ممکن است شایع‌تر از آنچه که قبلاً تصور می‌شد باشد.

مرگ به دلیل اوربیون فوق‌العاده نادر است.

■ تشخیص افتراقی

اوربیون تنها دلیل همه‌گیری‌های پاروتیت است، اگرچه افزایش موارد پاروتیت ممکن است در نتیجه افزایش فعالیت آنفلوآنزا نیز باشد. خصوصاً عفونت با ویروس آنفلوآنزای A زیر نوع H3N2. سایر علل عفونی پاروتیت عبارتند از ویروس پارآنفلوآنزا انواع ۱ تا ۳، ویروس ایشتاین بار، هریس ویروس انسانی ۶A و ۶B، ویروس هریس سیمپلکس نوع ۱ و ۲، کوکساکسی ویروس A،

آدنوویروس، پاروویروس B۱۹، اکوویروس، ویروس کوریو مننژیت لنفوسیتی، و HIV. تست آزمایشگاهی موارد پاروتیت اسپورادیک که به دلیل این پاتوژن‌های عفونی ایجاد شده‌اند می‌توانند به رد اوربیون کمک نمایند.

همچنین پاروتیدیت می‌تواند در سارکوئیدوز، سندرم شوگرن، سندرم Mikulicz، سندرم اکولوگلاندولار پارینود، اورمی، دیابت ملیتوس، خوردن نشاسته خشک‌شونی، سوءتغذیه، سیروز و درمان با بعضی داروها ایجاد شود. پاروتیدیت یک‌طرفه می‌تواند به علت انسداد مجرا، کیست‌ها و تومورها ایجاد شود. در نبود پاروتیدیت یا بزرگی سایر غدد بزاقی، نشانه‌های درگیری سایر ارگان‌های احشایی و/یا CNS ممکن است غالب باشد و تشخیص آزمایشگاهی مورد نیاز است. زمانی که تظاهرات منطبق با اوربیون در ارگان‌هایی به غیر از پاروتید ظاهر شود باید موارد دیگر در نظر گرفته شوند. به عنوان مثال پیچش بیضه ممکن است یک توده اسکروتال دردناک مشابه آنچه که در اورکیت اوربیونی دیده می‌شود، ایجاد کند. اورکیت همچنین می‌تواند به دلیل عفونت‌های باکتریایی در پروستات و مجرای ادراری، بیماری‌های منتقله جنسی مثل کلامیدیا و گنوره، و سایر عفونت‌های ویروسی مثل کوکسالی ویروس، واریسلا، اکوویروس و سیتومگالوویروس ایجاد شود. اوو فوریت همچنین می‌تواند توسط بیماری‌های منتقله جنسی مثل کلامیدیا و گنوره رخ دهد. تعدادی از ویروس‌ها (مانند انتروویروس‌ها) می‌توانند موجب مننژیت آسپتیک شوند که از نظر بالینی از مننژیت ناشی از ویروس اوربیون قابل افتراق نیست.

■ تشخیص آزمایشگاهی

در صورت شک به اوربیون، عفونت توسط روش‌های ویروس‌شناسی تأیید می‌شود ولی تست سرولوژیک می‌تواند به تشخیص کمک نماید. خصوصاً در بیماران واکسینه شده، نتیجه سرولوژیک یا ویرولوژیک منفی در یک فرد با نشانه‌های بالینی اوربیون، رد کننده عفونت اوربیون نمی‌باشد.

روش‌های ویروس‌شناسی برای تأیید اوربیون عبارتند از واکنش زنجیره پلیمراز ترانس کریپتاز معکوس (RT-PCR) و کشت ویروسی. RT-PCR به دلیل حساسیت، ویژگی و به موقع بودن آن، ترجیح داده می‌شود. ویروس اوربیون و RNA ویروسی می‌تواند در خون، بزاق، ادرار و CSF کشت شود. سوآب‌های

■ پیشگیری

واکسیناسیون بهترین اقدام پیشگیری کننده علیه اوریون است. واکسن اوریون معمولاً جزئی از واکسن ترکیبی MMR یا واکسن ترکیبی سرخک - اوریون - سرخچه - واریسلا (MMRV) می باشد. تمامی واکسن های فعلی اوریون موجود در بازار، واکسن های ویروس زنده ضعیف شده هستند. سویه های به کار رفته در واکسن های اوریون عبارتند از Jeryl Lynn، RIT-4385، Leningrad-Zagreb و Leningrad-3، Rubini، Urabe Am9؛^{۱۰} واکسن های حاوی Urabe- و Rubini- دیگر در دسترس نیستند. سویه Jeryl Lynn تنها سویه به کار رفته در واکسن های اوریون در ایالات متحده از سال ۱۹۶۷ تاکنون است.

در ایالات متحده توصیه می شود که کودکان اولین دوز MMR را در ۱۲-۱۵ ماهگی و دوز دوم را در ۴-۶ سالگی دریافت نمایند. واکسیناسیون کافی علیه اوریون به صورت دو دوز MMR برای کودکان سنین مدرسه (یعنی مقطع K-12) و برای بزرگسالان در خطر زیاد (یعنی کارکنان مراقبت بهداشتی، مسافران بین المللی، و دانش آموزان در مؤسسات آموزشی پس از دبیرستان) و یک دوز برای کودکان در سنین قبل از مدرسه و بزرگسالانی که در خطر بالا نیستند، تعریف می شود. طی همه گیری، دوز دوم باید برای کودکان ۱ تا ۴ ساله و بزرگسالانی که یک دوز دریافت کرده اند، در نظر گرفته شود. در سال ۲۰۱۷ بعد از افزایش در موارد بیماری بین افرادی که دو دوز MMR دریافت کرده بودند و مطالعاتی که فایده اضافه واکسن دوز سوم MMR برای حفاظت فردی را نشان داد، دوز سوم جهت استفاده حین همه گیری ها توصیه شد. دوز سوم واکسن MMR برای گروه هایی که مقامات بهداشت عمومی آنها در معرض خطر افزایش یافته کسب اوریون حین همه گیری ها تشخیص می دهند، در نظر گرفته می شود؛ مقامات بهداشت عمومی به ارائه دهندگان خدمت در مورد این گروه های در معرض خطر افزایش یافته اطلاع رسانی خواهند کرد. از آنجایی که مدت محافظت ایجاد شده توسط دوز سوم واکسن MMR ناشناخته است و ممکن است کوتاه مدت (کمتر از ۱ سال) باشد، توصیه برای دوز سوم روتین وجود ندارد.

تخمین زده شده که اثربخشی واکسن MMR (که جزء اوریون آن براساس سویه Jeryl Lynn است) ۸۰٪ (طیف ۴۹-۹۲٪) برای یک دوز و ۸۸٪ (طیف ۲۲-۹۵٪) برای دو دوز است. اثربخشی جزء اوریون کمتر از جزء سرخک (اثربخشی دو دوز ۹۷٪) و جزء سرخچه (اثربخشی یک دوز ۹۷٪) می باشد.

بوکال یا دهانی بهترین نمونه ها برای تشخیص ویروس را تأمین می کنند. غده پاروتید باید برای ۳۰ ثانیه قبل از جمع آوری نمونه سوآب بوکال / دهانی ماساژ داده شود.

از آنجایی که حداکثر دفع ویروسی در طی ۵ روز بعد از شروع علائم رخ می دهد، نمونه ها جهت تست ویروس شناسی اوریون به طور ایده آل باید تا جایی که امکان دارد نزدیک به زمان آغاز پاروتیت جمع آوری شوند. بازده تشخیصی نمونه های ادرار در طی زمان تا ۱۰ روز بعد از آغاز پاروتیت افزایش می یابد. ولی نمونه های بوکال با احتمال بیشتری نسبت به نمونه های ادراری منجر به تشخیص ویروس در هر نقطه زمانی می شوند.

روش های سرولوژیک که می توانند در تشخیص اوریون کمک نمایند عبارتند از تشخیص آنتی بادی های IgM مخصوص اوریون یا افزایش چهار برابری بین آنتی بادی های IgG مرحله حاد و مرحله نقاهت. در افراد واکسینه نشده، آنتی بادی IgM معمولاً طی ۵ روز بعد از آغاز قابل تشخیص است و یک هفته بعد از آغاز به حداکثر سطح می رسد و برای هفته ها یا ماه ها بالا باقی می ماند. شکست در تشخیص IgM اوریون در بیماران واکسینه شده خیلی شایع است چون پاسخ IgM در این افراد اغلب غیر قابل تشخیص، گذرا یا تأخیری می باشد. جمع آوری نمونه ها بیش از ۳ روز بعد آغاز ممکن است تشخیص IgM را بهبود بخشد. استفاده از تست IgG معمولاً توصیه نمی شود چون تیتراهای IgG در بیماران واکسینه شده یا قبلاً آلوده شده ممکن است در زمان جمع آوری نمونه در فاز حاد افزایش یافته باشد به طوری که افزایش چهار برابری در نمونه مرحله نقاهت تشخیص داده نمی شود.

درمان

اوریون

به طور کلی اوریون یک ناخوشی خوش خیم خودمحدود شونده است. درمان پاروتیدیت و سایر تظاهرات بالینی آن علامتی و حمایتی می باشد. تجویز مسکن و استفاده از کمپرس گرم یا سرد روی منطقه پاروتید ممکن است کمک کننده باشد. درد بیضه ممکن است با استفاده موضعی کمپرس سرد و حمایت آرام از اسکروتوم به حداقل برسد. ممکن است از بلوک بی حس کننده استفاده شود. نه تجویز گلوکوکورتیکوئیدها و نه برش تونیکا آلبوژینا ارزش ثابت شده ای در اورکیت شدید ندارند. استفاده از ایمونوگلوبولین اوریون برای درمان یا پروفیلاکسی بعد از مواجهه توصیه نمی شود.

تخمین زده شده که اثربخشی افزایشی واکسن دوز سوم MMR (در مقایسه با دو دوز) طی همه‌گیری‌ها ۷۸٪ (طیف ۶۱-۸۸٪) است.

به طور کلی، اغلب دریافت‌کنندگان واکسن اوریون بعد از واکسیناسیون تبدیل سرمی و آنتی‌بادی‌های قابل تشخیص علیه ویروس اوریون خواهند داشت؛ با این حال، سطوح آنتی‌بادی به زودی بعد از واکسیناسیون آغاز به کاهش می‌نماید. آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده القاء شده توسط واکسن علیه سویه‌های نوع وحشی ممکن است تیترا پایین‌تری داشته باشند و با سرعت بیشتری نسبت به آنتی‌بادی‌های سویه واکسن (Jeryl Lynn) افت پیدا نمایند. با این حال، اغلب بزرگسالان جوان که در دوران کودکی دو دوز واکسن دریافت کرده‌اند به نظر می‌رسد که سلول‌های B خاطرهای را حفظ می‌کنند.

واکسن‌های اوریون معمولاً خیلی ایمن هستند. واکسن‌های سویه Urabe و Leningrad-Zagreb اوریون با افزایش خفیف خطر مننژیت آسپتیک مرتبط بوده‌اند ولی شاهدهی از این خطر در مورد واکسن‌های سویه Jeryl Lynn وجود ندارد. دو برابر خطر بیشتر تشنج تب‌دار در بین کودکان ۱۲ تا ۲۳ ماهه بعد از دریافت دوز اول واکسن MMRV نسبت به دوز اول واکسن MMR با یا بدون واکسیناسیون همزمان واریسلا وجود دارد؛ این خطر در بین کودکان واکسینه شده ۴ تا ۶ ساله دیده نشده است.

همبستگی ایمنی شناخته شده‌ای از نظر حفاظت برای اوریون وجود ندارد؛ تیترا IgG مثبت تنها اشاره به این موضوع دارد که فرد در معرض ویروس اوریون از طریق یا واکسیناسیون یا عفونت طبیعی قرار گرفته است و پیش‌بینی کننده حفاظت علیه عفونت نمی‌باشد. بنابراین تمامی تماس‌های نزدیک با بیمار دچار اوریون باید توصیه به خودپایشی از نظر علائم اوریون برای ۲۵ روز بعد از آخرین تماس شوند. علاوه بر این، تیتراهای IgG نباید برای نتیجه‌گیری ایمنی در تماس‌های نزدیک به کار روند چون ممکن است اشاره به عفونت حاد به جای ایمنی نمایند. واکسن MMR نشان داده نشده که باعث پیشگیری از بیماری یا تغییر شدت بالینی در افرادی که در حال حاضر با ویروس اوریون آلوده شده‌اند گردد و به عنوان پیشگیری بعد از مواجهه برای تماس‌های نزدیک فوری با بیماران مبتلا به اوریون توصیه نمی‌شود.

■ برای مطالعه بیشتر

- MARIN M et al: Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices for use of a third dose of mumps virus-containing vaccine in persons at increased risk for mumps during an outbreak. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 67:33, 2018.
- MASARANI M et al: Mumps orchitis. J R Soc Med 99:573, 2006. MCCLEAN HQ et al: Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: Summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 62(RR-04):1, 2013.
- ROTA JS et al: Comparison of the sensitivity of laboratory diagnostic methods from a well-characterized outbreak of mumps in New York City in 2009. Clin Vaccine Immunol 20:391, 2013.
- RUBIN S et al: Molecular biology, pathogenesis and pathology of mumps virus. J Pathol 235:242, 2015.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION: WHO immunological basis for immunization series. Module 16: Mumps update 2020. Available at https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338004/9789240_eng.pdf.

هاری و دیگر عفونت‌های رابدوویروسی

Alan C. Jackson

هاری

هاری بیماری عفونی حاد سریع‌آلود پیشرونده‌ی سیستم عصبی مرکزی (CNS) انسان و حیوان است که به وسیله ویروس هاری منتقل می‌شود. عفونت به طور طبیعی از ناقلین حیوانی از طریق قرار گرفتن در معرض گاز گرفتن، منتقل می‌شود. هاری فرم‌های انسفالیتی و پارالیتیکی دارد که به سمت مرگ پیشرفت می‌کنند.

■ عامل سببی

ویروس هاری عضوی از خانواده رابدوویروسه است. دو جنس

وحشی، شامل خفاش‌ها، راکون‌ها، راسوها، و روباه‌ها، عفونت هاری اندمیک است و یک یا تعداد بیشتری واریانت ویروس هاری در هر کدام از گونه‌های مخزن وجود دارد (شکل ۲-۲۰۸). سرایت بیماری هاری به سایر گونه‌های حیات وحش و حیوانات اهلی نیز صورت می‌گیرد. گونه‌های ویروس هاری خفاش در تمام ایالت‌ها بجز هاوایی وجود دارد و مسئول اغلب موارد بومی اکتساب هاری در انسان در ایالات متحده است. هاری در راکون‌ها در سواحل شرقی آمریکا اندمیک است. هاری راسویی اکثراً در ایالت‌های غرب میانه همراه با کانون دیگری در کالیفرنیا بارز است. هاری در روباه‌ها در نیومکزیکو، آریزونا و آلاسکا مشاهده می‌شود. در ایالات متحده دو مورد مرگ انسانی ناشی از هاری در ۲۰۱۷، سه مورد در ۲۰۱۸ وجود داشته و در ۲۰۱۹ مرگی وجود نداشته.

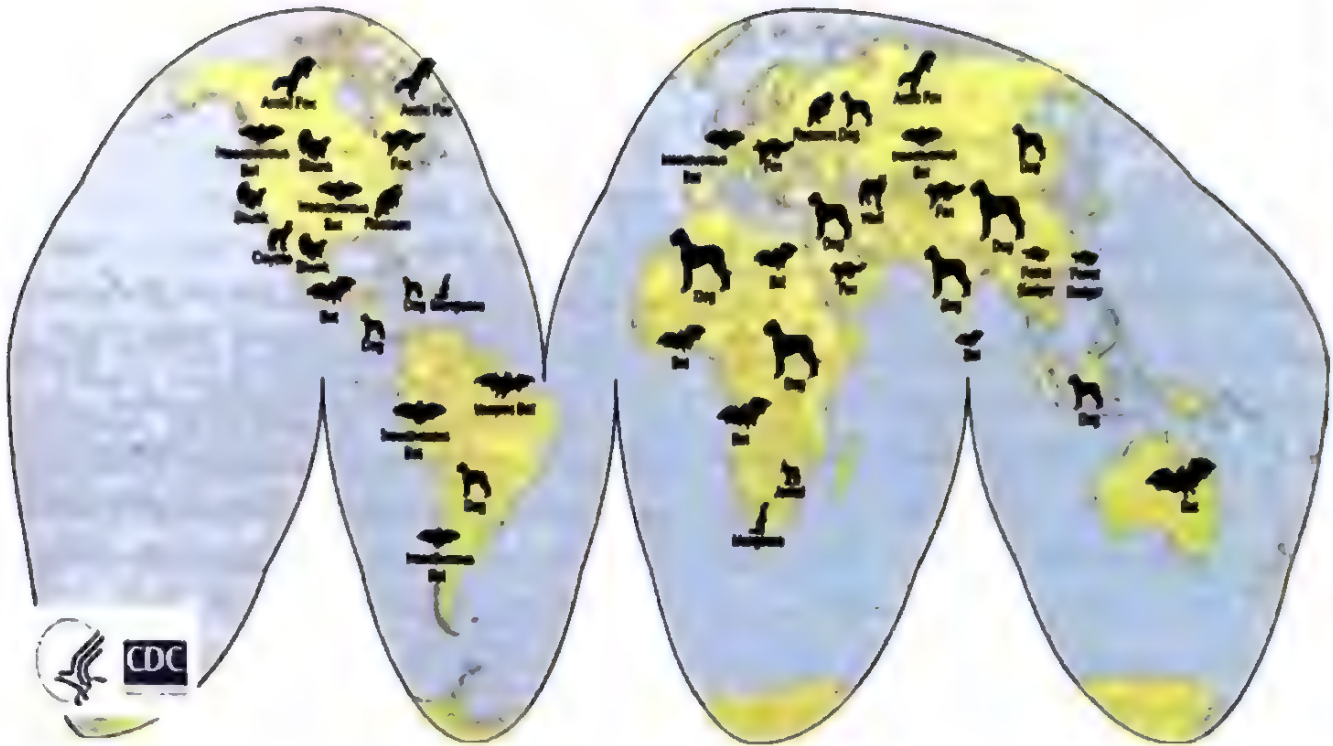
در کانادا و اروپا، همه‌گیری حیوانی هاری در روباه‌های قرمز، با استفاده از طعمه‌های حاوی واکسن هاری به خوبی کنترل شده است. رویکرد مشابهی همراه با اقدامات اضافی، در کانادا برای کنترل هجوم هاری راکون‌ها از ایالات متحده استفاده شده است. با کمک تقویت و توالی رونویسی معکوس در واکنش زنجیره پلیمراز (RT-PCR) یا آنتی‌بادی‌های منوکلونال، می‌توان انواع متفاوتی از ویروس‌های هاری جدا شده از انسان‌ها یا سایر گونه‌های پستانداران را شناسایی کرد. این تکنیک‌ها در انسان‌هایی که سابقه مشخص از تماس با هاری را ندارند، مفید هستند. در سرتاسر جهان، در کشورهایی که هاری سگی اندمیک و انتقال از سگ به سگ وجود دارد، اغلب موارد هاری در انسان‌ها از سگ‌ها بوده و این موارد می‌توانند با بازگشت مسافران از این مناطق به مناطق دیگر گسترش یابند. در آمریکای شمالی، معمولاً این انتقال بومی به انسان‌ها از طریق خفاش‌ها صورت می‌گیرد؛ حتی ممکن است سابقه‌ای از گزش خفاشی یا دیگر تماس با خفاش‌ها وجود نداشته باشد. اغلب موارد هاری انسانی ناشی از خفاش‌ها، گونه‌ی ویروسی موجود در خفاش‌های مو نقره‌ای و سه رنگ (tricolored) است. این خفاش‌ها کوچک بوده و ممکن است گزش آنها قابل شناسایی نباشد و این ویروس برای همانندسازی در دمای پستی و انواع سلولی که در پوست وجود دارد، تطابق یافته‌اند.

انتقال توسط تماس‌های غیرگزشی نسبتاً ناشایع است. تماس با ذرات استنشاقی در آزمایشگاه یا در غارهایی با میلیون‌ها خفاش برزیلی دم آزاد (free tail) به ندرت باعث هاری انسانی شده‌اند. در پیوند قرنیه و همچنین پیوند ارگان‌های توپر و یکی از مجرای عروقی (در یک پیوند کبد) از اهداکنندگان تشخیص داده

در این خانواده لیسوویروس و وزیکولوویروس هستند که حاوی گونه‌هایی می‌باشند که باعث بیماری‌هایی در انسان می‌شوند. ویروس هاری از نوع لیسوویروس است که محدوده وسیعی از پستانداران را مبتلا می‌کند و با سرایت به انسان، بیماری شدید عصبی را سبب می‌شود. این ویروس با RNA تکرار شونده، ژنوم غیرسگمانته‌ی با قطبیت منفی‌ای (antisense) دارد که متشکل از ۱۱۹۳۲ نوکلئوتید بوده و ۵ پروتئین را کدگذاری می‌کند: پروتئین نوکلئوکپسید، پروتئین ماتریکس، فسفوپروتئین، گلیکوپروتئین و نوعی پروتئین پلی‌مراز بزرگ. واریانت‌های ویروس هاری که مشخصه‌ی آنها می‌توانند توالی‌های نوکلئوتیدی ویژه‌ی آنها باشد، با مخازن حیوانی خاصی در ارتباط هستند. ۶ نوع گونه‌ی ویروسی غیر از هاری در جنس لیسوویروس گزارش شده‌اند که سبب تابلو بالینی مشابه با هاری می‌شوند. ویروس استوماتیت تاولی که یکی از وزیکولوویروس‌هاست، در گاو‌ها، اسب‌ها و دیگر حیوانات سبب تاول و زخم شده و در انسان‌ها، بیماری عمومی خفیف و خودمحدود شونده‌ای را سبب می‌شود (رابطه‌ی ویروس‌های دیگر را در پایین ببینید).

■ همه‌گیرشناسی

هاری بیماری مشترک بین انسان و حیوان است که در انواع پستانداران در سراسر دنیا بجز قطب جنوب و برخی جزایر رخ می‌دهد. هاری عموماً بوسیله‌ی گزش یک حیوان هار به انسان سرایت می‌کند. در سطح جهانی، برآورد شده است که سالانه هاری سگی اندمیک سبب ۵۹,۰۰۰ مرگ انسانی می‌شود. اکثر این مرگ‌ها در آسیا و آفریقا با جمعیت‌های روستایی اتفاق می‌افتد و اغلب کودکان درگیر می‌شوند. بنابراین، در خیلی از کشورهای با منابع اندک و محدود، هاری سگی همچنان تهدیدی برای انسان‌ها است. با این حال در آمریکای لاتین، تلاش‌های کنترل هاری در سگ‌ها در سالهای اخیر تقریباً موفق بوده است. هاری سگی اندمی از ایالات متحده و اغلب کشورهای با منابع غنی حذف شده است. هاری در حیوانات وحشی اندمیک است و انواعی از مخازن حیوانی در کشورهای مختلف شناسایی شده است (شکل ۱-۲۰۸). اطلاعات بازبینی شده از سال ۲۰۱۹، ۴۶۹۰ مورد حیوانی هاری در ایالات متحده و پورتوریکو را تأیید کرده است. تنها ۸/۲٪ از این موارد در حیوانات اهلی بودند، شامل ۲۴۵ مورد در گربه‌ها، ۶۶ مورد در سگ‌ها و ۳۹ مورد در گاو‌ها. در آمریکای شمالی در مخازن

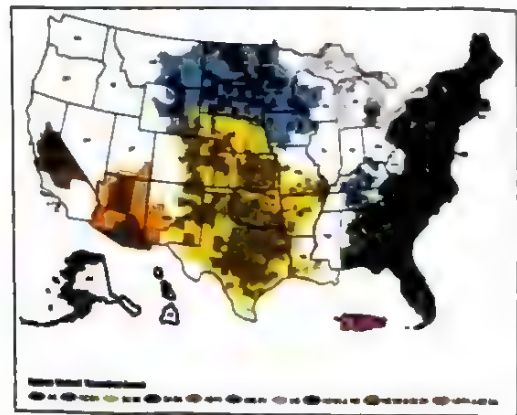


شکل ۱-۲۰۸ توزیع ناقلان جهانی هاری.

نشده هاری در تگزاس، فلوریدا، کویت، چین و آلمان، این ویروس انتقال یافته است. انتقال از انسان به انسان بسیار نادر است اگرچه نگرانی فرضی از انتقال به کارکنان خدمات بهداشتی منجر به استفاده از روش‌های سدی به منظور جلوگیری از تماس‌ها با انسان دچار هاری شده‌اند.

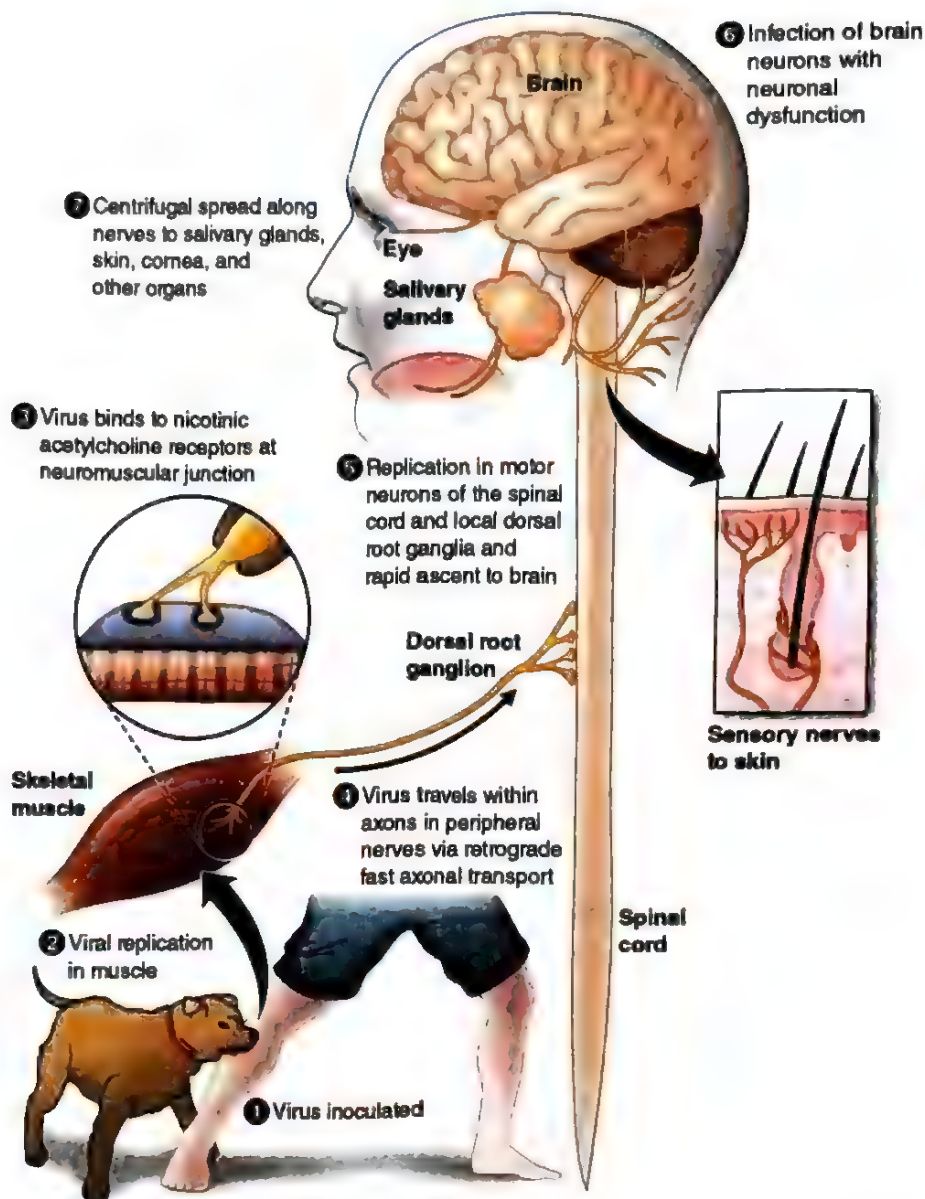
■ مکانیسم بیماری‌زایی

دوره نهفتگی هاری (فاصله زمانی بین تماس و شروع بالینی بیماری) معمولاً ۲۰ تا ۹۰ روز است، اما در موارد نادر به کوتاهی چند روز یا بیشتر از یکسال می‌باشد. عقیده بر این است که ویروس هاری در بیشتر مدت دوره نهفتگی، در محل تلقیح یا نزدیک به آن وجود دارد (شکل ۳-۲۰۸). در عضلات، ویروس به گیرنده‌های نیکوتینی استیل‌کولین در غشای پس‌سیناپسی در محل اتصال عصبی - عضلانی متصل می‌شود، با این حال جزئیات دقیق چگونگی ورود ویروس به پوست و بافت زیرجلدی هنوز مشخص نشده است. ویروس هاری به صورت مرکزگرا در طول اعصاب محیطی به سمت طناب نخاعی یا ساقه مغز از طریق انتقال رتروگرید اکسونی سریع (سرعت تا حداکثر حدود ۲۵۰ mm/d)، با تأخیرهایی در فواصل حدود ۱۲ ساعت در هر



شکل ۲-۲۰۸ توزیع انواع اصلی ویروس هاری در

میان مخازن زمینی وحشی در ایالات متحده و پورتوریکو ۲۰۱۵-۲۰۱۹. سایه‌های تیره‌تر، شهرستان‌هایی با موارد تأیید شده هاری حیوانی در ۵ سال گذشته را نشان می‌دهد؛ سایه‌های روشن‌تر شهرستان‌های هم‌مرز با شهرستان‌های دارای بیماری حیوانی (enzootic) بدون موارد هاری حیوانی را نشان می‌دهد که معیارهای نظارت کافی را برآورده نمی‌کنند. نواحی کوچک nonenzootic همراه با عدم وجود موارد هاری در ۱۵ سال گذشته، اگر نزدیک شهرستان‌ها با enzootic شناخته شده باشند و معیارهای نظارت کافی را برآورده نکنند، سایه‌دار هستند.



شکل ۳-۲۰۸ طرح شماتیک رویدادهای پاتوژن‌های هاری بدن‌بال تلقیح محیطی ویروس هاری توسط گاز گرفتن حیوان

مطالعات آسیب‌شناسی، تغییرات التهابی خفیف در سیستم عصبی مرکزی همراه با ارتشاح التهابی سلول‌های تک‌هسته‌ای در لپتومنژ، نواحی اطراف عروق، و پارانشیم، از جمله ندول‌های میکروگلیال بنام ندول‌های *Babes* در هاری را نشان می‌دهند. معمولاً تغییرات مضمحل‌کننده عصبی بارز نیستند، و مدارک کمی هم در مورد مرگ نورونی وجود دارد؛ نورون‌فازی^۱ گاهی مشاهده می‌شود. حتی با وجود نتایج کشنده بیماری و شدت بالینی بیماری، تغییرات آسیب‌شناسی به طرز شگفت‌آوری کم هستند. برجسته‌ترین یافته آسیب‌شناسی در هاری، اجسام

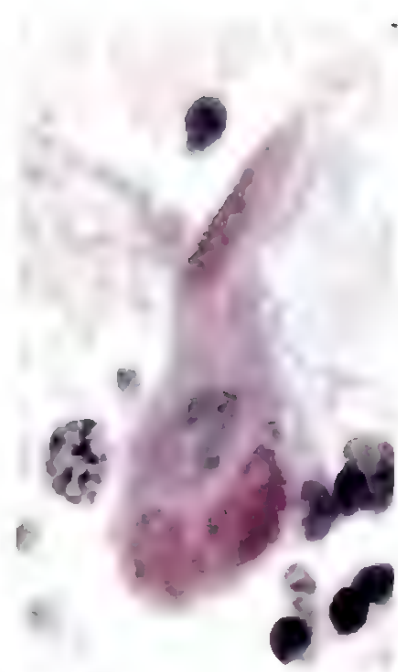
سیناپس، منتشر می‌شود. وقتی ویروس وارد سیستم عصبی مرکزی گردید، به سرعت از طریق اتصالات نورواناتومیک انتقال اکسونی سریع به سایر نواحی CNS گسترش می‌یابد. نورون‌ها به طور مسلم توسط هاری مبتلا می‌شوند، اما ابتلای آستروسیت‌ها غیرمعمول است. پس از تثبیت و استقرار عفونت در سیستم عصبی مرکزی، انتشار مرکز گریز در طول اعصاب حسی و لوتونوم به دیگر بافت‌ها شامل غدد بزاقی، پوست، غدد فوق کلیوی، و قلب صورت می‌گیرد. تکثیر ویروس هاری در سلول‌های آسینار غدد بزاقی رخ داده و باعث پخش ویروس در بزاق حیوان هار می‌گردد و به عنوان ناقل بیماری محسوب می‌شود. هیچ مدرکی دال بر انتشار خونی ویروس هاری وجود ندارد.

۱- Neuronophagia: تخریب فاگوسیتیک سلول‌های عصبی

هوشیاری تظاهر می‌یابد. تشخیص دیر هنگام این بیماری و زمانی که به سمت کما پیشرفت کند، می‌تواند دشوار باشد. در گروه اندکی از بیماران (حدود ۲۰٪) این بیماری به شکل فلج شل حاد بروز می‌کند. در این بیماری مراحل پیش‌درآمد، مرحله حاد عصبی و کما وجود دارند که معمولاً علی‌رغم درمان شدید به مرگ منتهی می‌شود (جدول ۱-۲۰۸).

ویژگی‌های مرحله پیش‌درآمد^۲ الگوی بالینی هاری با نشانه‌های اولیه غیراختصاصی شامل تب، کسالت، سردرد، تهوع، و استفراغ شروع می‌گردد. اضطراب یا بیقراری نیز ممکن است رخ دهد. زودرس‌ترین علائم اختصاصی عصبی هاری شامل پارستزی، درد یا خارش در نزدیکی تماس است که یک یا تعداد بیشتری از این علائم در ۸۰-۵۰٪ بیماران پدید آمده و قویاً هاری را مطرح می‌کند. تا این زمان زخم معمولاً بهبود یافته و این نشانه‌ها بازتاب عفونت با تغییرات التهابی مرتبط ریشه پستی موضعی یا گانگلیون‌های حسی مغز می‌باشند.

هاری آنسفالیتی^۲ دو شکل عصبی حاد هاری در انسان مشاهده می‌شوند: شکل آنسفالیتی (شدید و بی‌امان) در ۸۰٪ موارد و شکل فلجی در ۲۰٪ موارد. برخی تظاهرات هاری آنسفالیتی شامل تب، کنفوزیون (گیجی)، توهمات (هالوسیناسیون)، ستیزه‌جویی و تشنج هستند که ممکن است در سایر انسفالیت‌های ویروسی نیز دیده شوند. اختلال عملکرد سیستم اتونوم (خودکار) در هاری شایع است و باعث ازدیاد ترشح بزاق، آریتمی قلبی، سیخ‌شدن موها (goose flesh)، و نعوظ مداوم آلت (priapism) می‌گردد. در هاری آنسفالیتی همچنان که بیماری پیشرفت می‌کند، مراحل از افزایش تحریک‌پذیری نوعاً بدنبال دوره‌هایی از هوشیاری کامل که بتدریج کوتاه‌تر می‌گردند، پدید می‌آیند. وجه تمایز آنسفالیت هاری بخاطر گرفتاری زودرس ساقه مغز می‌باشد که باعث علائم کلاسیک هیدروفوبی (که انقباض غیرارادی دردناک دیافراگم و عضلات تنفسی فرعی و حلق و حنجره در پاسخ به بلع مایعات) (شکل ۵-۲۰۸) و آتروفوبی (همان علائم به خاطر عبور جریان هوا) می‌شود. این علائم احتمالاً بعلت اختلال عملکرد نورون‌های آلوده ساقه مغز می‌باشند، که در حالت عادی نورون‌های تنفسی و نزدیک به هسته آمیگوس را مهار می‌سازند، در نتیجه این



شکل ۴-۲۰۸ سه جسم‌نگری بزرگ در سیتوپلاسم سلول پورکنز مخچه‌ای. از یک پسر ۸ ساله که بعد از گزیده شدن توسط یک سگ هار در مکزیک فوت کرد.

نگری^۱ هستند (شکل ۴-۲۰۸). اجسام‌نگری، انکلوژیون‌های سیتوپلاسمی ائوزینوفیلیک در نورون‌های مغزی‌اند که متشکل از پروتئین‌های ویروس هاری و RNA ویروسی هستند. این انکلوژیون‌ها در بخش کوچکی از نورون‌های آلوده و عموماً بیشتر در سلول‌های پورکنز مخچه و در نورون‌های پیرامیدال (هرمی) در هیپوکامپ یافت می‌شوند، و در نورون‌های قشر مغز و ساقه مغز کمتر معمول هستند. اجسام‌نگری در همه موارد هاری مشاهده نمی‌شود. فقدان تغییرات واضح اضمحلالی عصبی منجر به پذیرش این امر می‌شود که اختلال عصبی (بیشتر از مرگ نورونی)، مسبب بیماری بالینی در هاری است. علت تغییرات رفتاری شامل رفتار خشونت‌آمیز در حیوانات هار، به خوبی شناخته نشده است، اما ممکن است به عفونت نورون‌های سروتونرژیک ساقه مغز مرتبط باشد.

■ تظاهرات بالینی

برای پیشگیری از هاری، تأکید باید بر پروفیلاکسی بعد از تماس (PEP) که بعد از تماس تشخیص داده شده و قبل از ایجاد هر گونه علامت یا نشانه‌ای آغاز می‌گردد، باشد. هاری باید معمولاً براساس تظاهر بالینی با یا بدون سابقه تماس مورد شک قرار گیرد. بیماری معمولاً به صورت انسفالیت آتیپیک با حفظ نسبی

1- Negri body

2- Prodromal Features

3- Encephalitic Rabies

مرحله	مدت زمانی	علائم و نشانه‌ها
دوره نهفتگی	۹۰-۲۰ روز	هیچ
پیش درآمد	۱۰-۲ روز	تب، کسالت، بی‌اشتهایی، تهوع، استفراغ؛ پارستزی، درد یا خارش در محل زخم
فاز حاد عصبی		
انسفالیتی (۸۰٪)	۷-۲ روز	اضطراب، آرتیاسیون، بیش‌فعالی، رفتارهای غیرطبیعی، توهم، اختلال عملکرد اوتونوم، هیدروفوبی
فلجی (۲۰٪)	۱۰-۲ روز	فلج شل اندام (یا اندام‌ها) که به فلج هر چهار اندام همراه با فلج صورتی می‌انجامد.
اغما و مرگ ^۱	۱۴-۰ روز	

۱. بهبود نادر است

■ بررسی‌های آزمایشگاهی

در هاری، نتایج اغلب آزمایشات روتین یا نرمال است یا اختلالات غیراختصاصی دارد. شمارش کامل خونی معمولاً طبیعی است. آزمایش مایع مغزی نخاعی (CSF) اغلب پائوسیتوز خفیف سلول‌های تک‌هسته‌ای با افزایش مختصر سطح پروتئین را نشان می‌دهد. پلئوسیتوز شدید (بیش از هزار سلول سفید در هر میکرولیتر) غیرمعمول است و جستجو برای تشخیصی دیگر را ایجاب می‌کند. تصویربرداری معمولاً جهت رد سایر احتمالات تشخیصی انجام می‌شود. CT اسکن سر در هاری معمولاً طبیعی می‌باشند. اسکن‌های MRI مغزی گاهی اختلالات سیگنال در ساقه مغز یا دیگر نواحی بافت خاکستری را نشان می‌دهند، اما این یافته‌ها متغیر و غیراختصاصی هستند. الکتروانسفالوگرام تنها اختلالات غیراختصاصی را نمایان می‌سازد. ارزشمندترین آزمایشات در موارد مشکوک به هاری آنهایی هستند که ممکن است تشخیص بالقوه قابل علاج دیگری را مطرح سازند ('تشخیص‌های افتراقی' را در پایین ببینید).

■ تشخیص

در آمریکای شمالی اغلب حتی با تظاهرات بارز کلینیکی، تشخیص هاری تا مراحل نسبتاً دیررس بالینی مورد توجه قرار نمی‌گیرد. تشخیص هاری بایستی در بیماران دارای انسفالیت حاد غیرمعمول یا فلج شل حاد، شامل موارد مشکوک به سندرم گیلن‌باره، مورد توجه قرار گیرد. فقدان سابقه گزش حیوان در آمریکای شمالی شایع است، خصوصاً به دلیل تماس‌های تشخیص داده نشده با خفاش. نبود هیدروفوبی در هاری

اختلال عملکرد، رفلکس‌های دفاعی حمایت‌کننده از سیستم تنفسی تشدید می‌یابند. ترکیب افزایش ترشح بزاق و اختلال عملکرد حلق مسئول بروز علامت کلاسیک 'کف بر دهان آوردن'^۱ است. اختلال عملکرد ساقه مغز به سرعت پیشرفت نموده و اغماء و در عرض چند روز مرگ پیش می‌آید، مگر آن که اقدامات حمایتی این روند را طولانی سازند. با چنین اقداماتی، عوارض دیررس شامل نارسایی قلبی و/یا تنفسی، اختلال توازن آب (سندرم ترشح نامناسب هورمون آنتی‌دیوریتیک یا دیابت بیمزه)، ادم ریوی غیرقلبی، خون‌ریزی گوارشی پدید می‌آیند. آریتمی قلبی ممکن است به علت اختلال عملکرد مراکز حیاتی ساقه مغز یا مسیرهای اوتونوم یا میوکاردیت اتفاق بیفتد. نارسایی چندارگانی در بیمارانی که به‌طور تهاجمی در بخش مراقبت ویژه درمان شده‌اند، شایع هستند.

هاری فلجی^۲ حدود ۲۰٪ بیماران هاری فلجی دارند که در آن ضعف عضلانی غالب است و الگوهای اصلی هاری انسفالیتی (بیش از حد تحریک‌پذیری، هیدروفوبی و آتروفوبی) وجود ندارد. ضعف عضلانی شل برجسته و زود هنگام وجود دارد، که اغلب از اندام دچار گزیدگی آغاز می‌شود و انتشار می‌یابد تا کوادری پارزی و ضعف صورت ایجاد نماید. گرفتاری اسفنکتری شایع ولی گرفتاری حسی معمولاً خفیف می‌باشد، و این موارد معمولاً به عنوان سندرم گیلن‌باره به اشتباه تشخیص داده می‌شوند. بیماران دارای هاری فلجی معمولاً چند روزی بیشتر از بیماران هاری انسفالیتی عمر می‌کنند، اما نارسایی چند ارگانی، در نهایت بروز می‌کنند.

1- foaming at the mouth

2- Paralytic Rabies



شکل ۵-۲۰۸ اسپاسم هیدروفوبیک عضلات دمی همراه با وحشت زدگی. در یک بیمار دارای هاری آنسفالیتی (خشمگین) که سعی می‌کند آب بنوشد.

سرم تشکیل نشود. آنتی‌بادی‌ها ممکن است در عرض چند روز پس از شروع علائم کشف شوند، اما بعضی بیماران بدون وجود آنتی‌بادی‌های قابل کشف می‌میرند. وجود آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده اختصاصی ویروس هاری در CSF، بدون توجه به وضعیت ایمونیزاسیون، انسفالیت هاری را مطرح می‌کند. تشخیص هاری در بیمارانی که بدون تولید آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده‌ی ضد ویروس هاری در سرم بهبود یافته‌اند، زیر سوال است.

تقویت واکنش زنجیره‌ی پلی‌مراز رونویسی معکوس شناسایی RNA ویروس هاری توسط RT-PCR بسیار اختصاصی و حساس است. این تکنیک می‌تواند ویروس را در نمونه‌های تازه‌ی بزاق، نمونه‌های بیوپسی پوست، CSF (حساسیت کمتر)، و بافت مغز آشکار سازد. علاوه بر این RT-PCR با توالی ژنتیک می‌تواند بین نسخه‌های ویروس هاری تمایز قائل شده و محقق را در پی بردن به منشأ عفونت یاری رساند.

تست آنتی‌بادی فلوئورسنت مستقیم (DFA) تست DFA با آنتی‌بادی‌های ضدهاری متصل به رنگ‌های فلوئورسانس، برای تشخیص آنتی‌ژن ویروس هاری در بافت‌ها بسیار حساس و اختصاصی است؛ این تست می‌تواند به سرعت انجام شود و بر روی نمونه‌های بافت مغزی و بیوپسی پوست به کار رود. در نمونه‌های بیوپسی پوست، آنتی‌ژن ویروس هاری ممکن است در اعصاب پوستی در قاعده فولیکول‌های مو تشخیص داده شود.

■ تشخیص افتراقی

تشخیص هاری، بدون سابقه‌ی تماس با حیوان یا عدم یادآوری آن (مثلاً خفاش)، می‌تواند دشوار باشد. معمولاً تظاهر هاری با دیگر عواملی که سبب انسفالیت حاد ویروسی می‌شوند، مثل انسفالیت هرپس سیمپلکس و انسفالیت آربوویروسی (مثل نیل غربی)، کاملاً متفاوت است. علائم عصبی زودرس ممکن است در محل گزش ایجاد شود و ممکن است الگوهای زودرس مبنی بر درگیری ساقه مغزی با حفظ هوشیاری وجود داشته باشند. انسفالیت گیرنده‌ی آنتی N-متیل -D-آسپاراتات^۲ (آنتی NMDA)

غیرمعمول نیست. زمانی که هاری مورد شک قرار گرفت، تست‌های آزمایشگاهی اختصاصی هاری بایستی برای تأیید تشخیص بکار گرفته شوند. نمونه‌های مفید از نظر تشخیصی شامل نمونه سرم، مایع مغزی نخاعی (CSF)، بزاق تازه، بافت مغزی (ندرتاً قبل از مرگ گرفته می‌شود)، و نمونه‌های بیوپسی از پوست گردن می‌باشند. به خاطر این که در بیوپسی‌های پوستی، آنتی‌ژن ویروس هاری در اعصاب جلدی قاعده فولیکول‌های مو نشان داده می‌شوند، نمونه‌ها معمولاً از پوست مودار پشت گردن گرفته می‌شوند. اسمیر از قرنیه ارزش تشخیصی اندکی داشته و عموماً انجام نمی‌شوند. تست‌های آزمایشگاهی منفی مختص هاری پیش از مرگ، هرگز تشخیص هاری را رد نکرده و ممکن است برای تأیید تشخیص نیاز به تکرار آزمایش بعد از مدتی باشد.

آنتی‌بادی‌های اختصاصی ویروس هاری در بیماری که از قبل غیرمصون بوده وجود آنتی‌بادی‌های سرمی خنثی‌کننده ویروس هاری، تشخیصی می‌باشد. با این حال، از آنجایی که ویروس هاری از نظر ایمونولوژیک بافت‌های نورونی مصون^۱ را عفونی می‌کنند، ممکن است تا اواخر بیماری آنتی‌بادی‌های

1- privilege

2- Anti - N - methyl - D - Aspartate receptor encephalitis

■ پیش‌آگهی

هاری تقریباً بدون استثناء بیماری مرگباری است، ولی پس از تشخیص تماس با درمان مناسب پس از تماس، در طی اوایل دوره نهفتگی تقریباً همیشه قابل پیشگیری است (پایین را ببینید). همه ۳۰ فرد بازمانده تأیید شده جز یک نفر، قبل از شروع بیماری، یک یا تعداد بیشتری دوز از واکسن ضد هاری دریافت کرده بودند. آن یک نفر که واکسن دریافت نکرده بود و زنده ماند، دارای آنتی‌بادی خنثی‌کننده علیه ویروس هاری در سرم و CSF در زمان تظاهر بالینی بود. اکثر بیماران مبتلا به هاری حتی با وجود مراقبت تهاجمی در واحد مراقبت‌های ویژه در عرض چند روز از آغاز بیماری می‌میرند.

■ پیشگیری

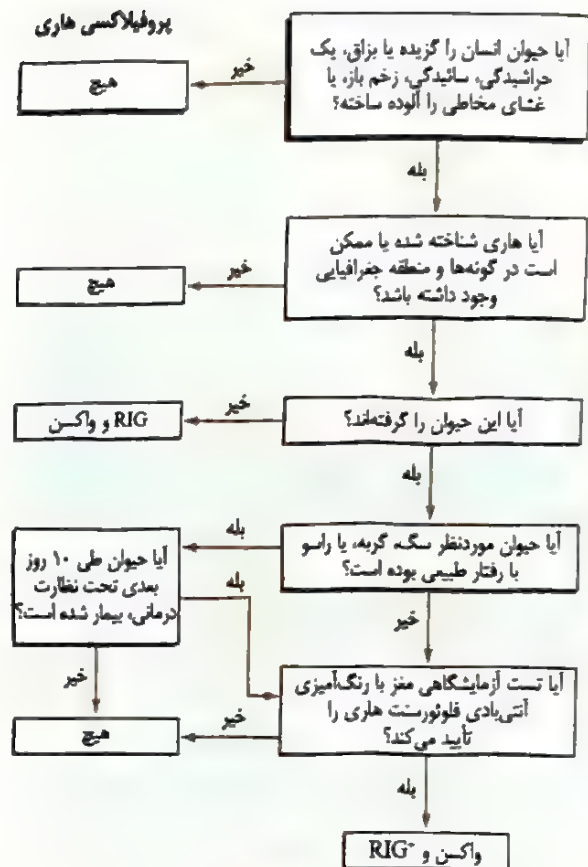
پروфіیلاکسی پس از تماس^۲ از آنجایی که هاری هیچ درمان مؤثری ندارد، پیشگیری از بیماری پس از تماس با یک حیوان فوق‌العاده مهم است. شکل ۶-۲۰۸ مراحل مربوط در تصمیم‌گیری دربارهٔ پیشگیری پس از تماس با هاری را نشان می‌دهد. پزشک براساس سابقهٔ تماس و اطلاعات همه‌گیرشناسی منطقه‌ای باید تصمیم بگیرد که آیا شروع پیشگیری پس از تماس (PEP) موجه است یا خیر. راسوها، گربه‌ها، یا سگ‌های سالم ممکن است محبوس گشته و به مدت ۱۰ روز مورد مشاهده قرار گیرند. اگر حیوان سالم باقی بماند، PEP لازم نمی‌باشد. اگر در خلال دورهٔ نظارت، علائم هاری در حیوان بروز کنند، حیوان بایستی فوراً کشته شده و سر آن ضمن حفاظت در سرما به آزمایشگاه انتقال یابد، و به وسیلهٔ تست DFA و ویروس هاری مورد جستجو قرار بگیرد، و سعی شود که با کشت سلولی و / یا تلقیح موشی ویروس جداسازی شود. حیوانات دیگر غیر از سگ، گربه، یا راسو بایستی بلافاصله کشته شده و سر آنها برای آزمایش به آزمایشگاه فرستاده شود. در تماس‌های پرخطر و در مناطقی که هاری در سگ‌ها بومی است، بایستی بدون انتظار برای نتایج آزمایشگاه پروفیلاکسی ضد هاری را شروع کرد. در صورتی که نتایج آزمایشگاه منفی باشند، می‌توان با اطمینان خاطر نتیجه گرفت که بزاق حیوان، حاوی ویروس هاری نبوده و مصون‌سازی را خاتمه داد. در صورتی که حیوان پس از تماس فرار کند، بایستی هار تلقی شده و PEP شروع گردد، مگر آن که اطلاعات مقامات رسمی بهداشت

در بیماران جوان (خصوصاً خانم‌ها) اتفاق می‌افتد و مشخصهٔ آن تغییرات رفتاری، ناپایداری اتونوم، هیپوونتیلاسیون و تشنج است. تعداد زیادی از آنتی‌بادی‌های دیگر نیز با انسفالیت اوتوایمیون مرتبط هستند. انسفالومیلیت بعد از عفونت (با واسطه ایمنی) ممکن است به دنبال آنفلوآنزا، سرخک، اوریون و دیگر عفونت‌ها حادث شود. این عارضه همچنین می‌تواند به عنوان سیکل ایمن‌سازی با واکسن هاری که از بافت‌های عصبی به دست آمده است (که این واکسن در حال حاضر به ندرت استفاده می‌شود و تنها در کشورهای با منابع محدود و فقیر به کار می‌رود)، باشد. هاری می‌تواند با علائم عصبی - روانی غیرعادی بروز کرده و با اختلالات روانی اشتباه شود. هیستری هاری^۱ (امروزه به عنوان اختلال علامت سوماتیک طبقه‌بندی می‌شود) می‌تواند به شکل یک پاسخ روانی در برابر ترس از هاری باشد که اغلب با دوره کمون کوتاه‌تر از هاری، رفتار تهاجمی، عدم توانایی برقراری ارتباط و دوره طولانی‌تر همراه با بهبودی مشخص شود.

همچنان که قبلاً ذکر گردید هاری فلجی ممکن است سندرم گیلن‌باره را تقلید نماید. در این موارد تب، اختلال عملکرد مثانه، معاینه حسی نرمال و پلئوسیتوز CSF، تشخیص هاری را مطرح سازند. از سوی دیگر، سندرم گیلن‌باره ممکن است به عنوان عارضه‌ی واکنش‌های هاری یا محصولات بدست آمده از بافت عصبی رخ دهد (مثل واکسن مغز موش suckling) و ممکن است با هاری فلجی اشتباه شود (یعنی شکست واکسیناسیون).

درمان هاری

هیچ درمان اثبات شده‌ای برای هاری وجود ندارد. مدیریت شدید با مراقبت حمایتی در ICU منجر به بقای حداقل ۳۰ بیمار با هاری شده است. بسیاری از این بازمانده‌ها اخیراً از هند گزارش شده‌اند. اخیراً گزارش‌های متعددی از شکست درمان هاری (بیش از ۵۵ درصد) با ترکیب مصرف داروهای ضد ویروسی، کتامین، و اگمای درمانی (القا شده) گزارش شده است، این روش‌ها برای افراد باز مانده سالمی که در زمان تظاهر، آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده ضد ویروس هاری داشته‌اند استفاده شده. قبل از مبادرت به هر درمان تجربی بایستی نظر کارشناسی را جویا گردید. درمان تسکینی در بسیاری بیماران که کاندید درمان تهاجمی نیستند، ممکن است شیوه‌ای مناسب باشد.



شکل ۶-۲۰۸ الگوریتم برای پروفیلاکسی هاری پس از تماس (PEP): RIG، ایمونوگلوبولین هاری.

عمومی خلاف آن را نشان دهد (یعنی هاری در منطقه بومی نباشد). زمانی که فرد در مکانی با یک خفاش بوده است (مثلاً یک کودک خردسال یا فرد بزرگسال در حال خواب) و نتوان بطور قطع و یقین تماس ناشناخته‌ای را رد نمود، پروفیلاکسی پس از تماس (PEP) توصیه می‌شود گرچه مورد اختلاف نظر است.

PEP شامل رسیدگی موضعی به زخم و نیز مصون‌سازی فعال و غیرفعال است. این نکته مهم است که توصیه‌های فعلی به دقت دنبال شوند چون انحرافات اندک می‌توانند منجر به شکست اقدامات پیشگیری کننده گردند. رسیدگی موضعی به زخم ضروری است و به مقدار زیادی از خطر عفونت با ویروس هاری می‌کاهد. رسیدگی به زخم نبایستی به تأخیر انداخته شود، حتی اگر آغاز مصون‌سازی در طی دوره نظارت ۱۰ روزه، به تعویق افتد. تمام زخم‌ها و خراشیدگی‌های ناشی از گزش بایستی به طور کامل با آب و صابون شستشو داده شوند. بافت‌های مرده بایستی برداشته شده، پروفیلاکسی ضدکزاز تجویز، و درمان با

آنتی‌بیوتیک در صورت لزوم شروع شود.

تمام افرادی که قبلاً واکسینه نشده‌اند (ولی نه کسانی که قبلاً مصون شده‌اند)، بایستی بطور غیرفعال با ایمونوگلوبولین ضد هاری (RIG) مصون گردند. در صورت عدم دسترسی فوری به RIG، بایستی حتماً قبل از روز هفتم پس از شروع اولین دوز واکسن، تجویز گردد. بعد از روز هفتم، آنتی‌بادی‌های درون‌زاد در حال ایجاد می‌باشند و در واقع مصون‌سازی غیرفعال ممکن است مانع از تولید آنها شود. دوز کامل RIG، ۲۰ واحد برای هر کیلوگرم وزن بدن است که بایستی در صورت امکان پذیر بودن از نظر آناتومیک در محل گزش تزریق شود، در واقع باقیمانده RIG بعد از تزریق در محل گزش، باید به صورت عضلانی در محل دورتر تزریق شود. توصیه‌های اخیر توسط سازمان بهداشت جهانی اشاره می‌کنند که تحت شرایط خاصی، نیازی نیست که دوز باقیمانده بعد از تلقیح در زخم(ها) استفاده گردد. در زخم‌های بزرگ یا متعدد، RIG نیاز به تریق به منظور دستیابی به حجم کافی برای انفیلتراسیون مناسب در تمام نواحی زخم دارد. در صورتی که غشاهای مخاطی در طی تماس گرفتار آیند، دوز کامل بایستی بطور عضلانی تزریق شود. RIG و واکسن ضد هاری هرگز نباید در یک محل یا با یک سرنگ تجویز شوند. RIG تجارتی قابل دسترس در ایالات متحده از سرم افراد دهنده هیپرایمیون تلخیص گردیده است. این فرآورده‌های انسانی RIG بسیار بهتر از فرآورده‌های آسیبی (که همچنان در بعضی کشورها رایج است) تحمل می‌شوند (پایین را ببینید). اثرات جانبی جدی RIG انسانی غیر معمول اند. درد موضعی و درجات پایین تب ممکن است بروز کنند.

در ایالات متحده برای پروفیلاکسی پس از تماس با هاری دو واکسن هاری غیرفعال شده خالص در دسترس هستند. اینها بسیار ایمنی‌بخش و بطور چشمگیری در مقایسه با واکسن‌های قدیمی‌تر، ایمن و بی‌خطر هستند. چهار دوز یک میلی‌لیتری از واکسن هاری در ناحیه دلتوئید بطور عضلانی بایستی تجویز شود (در کودکان قسمت قدامی جانبی ران نیز قابل قبول است). تزریق سرینی (گلوئیتال) که همیشه به عضله وارد نمی‌شود و به ندرت با عدم موفقیت مصون‌سازی همراه بوده است، نبایستی صورت گیرد. بطور ایده‌آل اولین دوز واکسن هر چه زودتر پس از تماس و در غیر این صورت بدون تأخیر بیشتر بایستی تجویز شود. سه دوز دیگر در روزهای سه، هفت، چهارده داده می‌شوند. دوز پنجم در روز ۲۸ دیگر توصیه نمی‌شود. حاملگی مورد منع مصرف برای مصون‌سازی نمی‌باشد. گلوکوکورتیکوئیدها و دیگر

دوزهای صفر، هفت، و ۲۱ یا ۲۸ می‌باشد. تست آنتی‌بادی خنثی کننده سرم نشان دهنده نیاز به تجویز دوزهای بوستر بعدی است. زمانی که فرد از قبل ایمن شده با هاری تماس پیدا می‌کند، دو دوز بوستر روزهای ۰ و ۳ باید دریافت کند. مراقبت از زخم ضروری است. همان طور که در بالا ذکر شد، نباید RIG به فردی که قبلاً واکسینه شده تجویز شود.

سایر رابدو ویروس‌ها

■ سایر لیسائو ویروس‌ها

شمار فزاینده‌ای از لیسائو ویروس‌های دیگر غیر از ویروس هاری، در اروپا، آفریقا، آسیا و استرالیا، جمعیت خفاش‌ها را آلوده ساخته‌اند. ۶ ویروس، لیسائو ویروس ۱ و ۲ اروپایی خفاش، لیسائو ویروس استرالیایی خفاش، ویروس arkut و ویروس Duvnhage تعداد خیلی اندکی موارد بیماری انسانی غیرقابل تمایز از هاری ایجاد کرده‌اند. ویروس Mokola، لیسائو ویروسی که از جانور حشره‌خوار با مخزن ناشناخته در آفریقا جدا گشته نیز می‌تواند سبب بیماری انسان غیر قابل افتراق با هاری شود.



عفونت‌های رابد

■ ویروس استوماتیت تاولی (VSV)

استوماتیت تاولی یک بیماری ویروسی گاوها، اسب‌ها، خوک‌ها و تعدادی از پستانداران وحشی است. VSV عضوی از دستهٔ وزیکولو ویروس (vesiculovirus) از خانوادهٔ رابدو ویروسه است. همه‌گیری‌های استوماتیت تاولی در اسب‌ها و گاوها به‌طور اسپورادیک در جنوب شرقی ایالات متحده رخ می‌دهند. عفونت حیوانی با زخم‌شدگی و وزیکول‌های شدید بافت‌های دهانی، نوک پستان، و پاها همراه بوده و از نظر بالینی از بیماری خطرناک‌تر پا و دهان (Foot-and-Mouth) غیرقابل تشخیص است. همه‌گیری‌ها معمولاً فصلی و به‌طور معمول در اواخر بهار، و احتمالاً به علت ناقلین بندپا است. انتشار مستقیم حیوان به حیوان نیز پدید می‌آید، گرچه ویروس از پوست سالم نمی‌تواند نفوذ نماید. سرایت به انسان معمولاً نتیجهٔ تماس مستقیم با حیوانات آلوده (خصوصاً گاو) و گاهاً بدنبال تماس آزمایشگاهی است. در بیماری انسان، کوئزکتیویت زودرس با بیماری شبه آنفلوآنزای حاد دارای تب، لرز، تهوع، استفراغ، سردرد، درد پشت حلقهٔ چشم، درد عضلانی، درد زیرجناغی، کسالت، فارنژیت،

داروهای سرکوب کننده ایمنی ممکن است با ایجاد مصونیت فعال تداخل نموده و جز در موارد ضرورت نباید در زمان پروفیلاکسی پس از تماس با هاری تجویز گردند. اندازه‌گیری روتین تیتر آنتی‌بادی‌های سرمی خنثی کننده لزومی ندارد، اما در افراد دارای عدم کفایت سیستم ایمنی، ۲-۴ هفته پس از مصون‌سازی، تیتر آنتی‌بادی بایستی اندازه‌گیری شود. واکنش‌های موضعی (درد، اریتم، ادم، و خارش) و واکنش‌های خفیف سیستمیک (تب، درد عضلانی، سردرد، و تهوع) شایع می‌باشند. داروهای ضدالتهاب و ضدتب ممکن است استفاده شوند، اما مصون‌سازی نبایستی متوقف گردد. واکنش‌های آلرژیک سیستمیک غیرمعمول‌اند، ولی آنافیلاکسی به ندرت پدید آمده و با اپی‌نفرین و آنتی‌هیستامین می‌تواند درمان گردد. قبل از تصمیم به توقف واکسیناسیون، بدلیل یک واکنش نامطلوب جانبی، بایستی خطر بروز هاری بدقت در نظر گرفته شود.

بیشتر بار PEP در هاری توسط افراد با پایین‌ترین وضعیت مالی تحمیل می‌شود. علاوه بر واکسن‌های مورد بحث در فوق، واکسن‌های رشد یافته در رده‌های اولیهٔ سلولی (کلیهٔ سگ یا هامستر) یا رده‌های پیوسته سلولی (سلول‌های Vero) رضایت‌بخش بوده‌اند و در خارج از ایالات متحده در بسیاری از کشورها در دسترس هستند. واکسن‌های ارزانتر مشتق از بافت‌های عصبی در تعداد اندک در کشورهای در حال توسعه، استفاده شده‌اند، اگرچه این واکسن‌ها با عوارض جدی فلج عصبی شامل انسفالومیلیت پس از عفونت و سندرم گیلن - باره، همراه‌اند. مصرف آنها بایستی در صورت امکان هر چه سریعتر متوقف گردد و پیشرفت‌هایی نیز در این زمینه صورت گرفته است. سالیانه در جهان بیش از ده میلیون نفر، واکسیناسیون هاری پس از تماس دریافت می‌کنند.

در صورتی که RIG انسانی در دسترس نباشد، RIG اسبی خالص گردیده را می‌توان به همان نحو با دوز ۴۰ IU/kg بکار برد. میزان بروز واکنش‌های آنافیلاکتیکی و بیماری سرم (serum sickness) با محصولات RIG اسبی جدید پایین است.


واکسیناسیون ضدهاری قبل از

تماس^۱ پروفیلاکسی ضدهاری قبل از تماس، در افرادی که در خطر تماس با هاری به علل شغلی یا تفریحی می‌باشند، از جمله مسافران به مناطق بومی هاری، مورد ملاحظه قرار می‌گیرد. این برنامه نخست شامل سه دوز واکسن هاری در

لنفادنیت دنبال می‌گردد. ضایعات تاولی کوچک ممکن است بر روی مخاط دهانی گونه‌ها یا انگشت‌ها بوجود آیند. انسفالیت بسیار نادر است. روند بیماری معمولاً ۳-۶ روز طول می‌کشد و بهبودی کامل است. عفونت‌های تحت بالینی شایع‌اند. در صورت مشاهده افزایش عیار آنتی‌بادی‌های خنثی کننده یا تثبیت کننده کمپلمان می‌توان به تشخیص سرولوژیک رسید. درمان علامتی است.

■ برای مطالعه بیشتر

- FOOKS AR et al: Current status of rabies and prospects for elimination. *Lancet* 384:1389, 2014.
- FOOKS AR, JACKSON AC (eds). *Rabies: Scientific Basis of the Disease and Its Management*, 4th ed. London, Elsevier Academic Press, 2020.
- JACKSON AC: Treatment of rabies. In: Post TW, ed. *UpToDate*. Waltham, Massachusetts: Wolters Kluwer, 2021. www.uptodate.com.
- LETCHWORTH GJ et al: Vesicular stomatitis. *United States*, 2008: *Vet J* 157:239, 1999. MANNING SE et al: Human rabies prevention Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep* 57(RR-3):1, 2008.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION: WHO Expert Consultation on Rabies: Third Report (WHO Technical Report Series No. 1012). Geneva, World Health Organization, 2018. Available at apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272364/9789241210218_eng.pdf. Accessed June 17, 2021.



عفونت‌های ویروسی منتقل‌شونده توسط بندپایان و جوندگان

Jens H.Kuhn, Ian Crozier

۲۰۹

در این فصل خلاصه‌ای از ویژگی‌های عمده منتخبی از ویروس‌های منتقل‌شونده توسط بندپایان و جوندگان ارائه می‌شود. ویروس‌های متعددی از این دسته، بدون اینکه هیچ‌گاه

انسان را آلوده سازند، در طبیعت بین حیوانات منتقل می‌شوند. سایر ویروس‌ها به طور تصادفی انسان را آلوده می‌کنند، ولی تنها بخشی از این ویروس‌ها در انسان بیماری ایجاد می‌کنند. به علاوه، عوامل ویروسی توسط بندپایان خاص (به خصوص حشرات و کنه‌ها) یا به وسیله‌ی جوندگان با آلودگی مزمن به جمعیت‌های انسانی وارد شده یا بین انسان‌ها گسترش می‌یابند. این ویروس‌های مشترک بین انسان و دام از نظر تاکسونومی متنوع هستند و بنابراین، اساساً از لحاظ مورفولوژی و ویرونی، مکانیسم‌های همانندسازی، سازماندهی ژنومی و توالی ژنوم با هم متفاوت هستند. اطلاعات مربوط به عضویت در یک خانواده یا گونه با توجه به روش‌های حفظ و نگهداری طبیعی، حساسیت به ضد ویروس‌ها و بعضی وجوه پاتوژنز آنها، رو به فزونی است، ولی لزوماً نشانه‌ها و علائم بالینی ایجاد شده توسط ویروس در انسان را (اگر ایجاد شود) پیش‌بینی نمی‌کند. ویروس‌های زئونوتیک در حال تکامل هستند و ویروس‌های زئونوتیک "جدید" به صورت منظم کشف می‌شوند. اپی‌زئوتیولوژی و اپیدمیولوژی ویروس‌های زئونوتیک به علت تغییرات محیط زیستی مؤثر بر ناقلین، مخازن، حیات وحش، دام‌ها و انسان‌ها، در حال تغییر است. ویروس‌های زئونوتیک بیش از همه در مناطق حارم‌ای یافت می‌شوند ولی در آب و هوای معتدل و حتی بسیار سرد نیز وجود دارند. توزیع و فعالیت فصلی ویروس‌های زئونوتیک ممکن است تغییر کند و میزان این تغییر احتمالاً عمدتاً به شرایط اکولوژیک (مثل، دما و ریزش باران) بستگی دارد، که تراکم ناقلین و مخازن ویروس و ایجاد عفونت را تحت تأثیر قرار می‌دهند.

ویروس‌های منتقله از بندپایان (آربوویروس‌ها)، ناقلین خود را پس از مصرف خون از ویرمی معمولاً یک مهره‌دار غیر انسان، آلوده می‌کنند؛ برخی بندپایان ممکن است از طریق انتقال بزاقی نیز مبتلا شوند. در بندپایان ناقل با عبور ویروس از روده و پخش شدن آن در کل بدن و به غدد بزاقی، عفونت مزمن و سیستمیک ایجاد می‌شود. این انتشار ویروس (که نهفتگی خارجی^۱ نامیده می‌شود) معمولاً در پشه‌ها، ۱ تا ۳ هفته طول می‌کشد. در این زمان اگر غدد بزاقی درگیر شده باشند، بندپای ناقل توانایی ادامه زنجیره انتقال را با آلوده کردن یک مهره‌دار طی وعده بعدی مصرف خون، دارد. یک مکانیسم جایگزین برای حفظ ویروس در بندپای ناقل، انتقال از طریق تخمدان است. بندپایان عموماً

1- extrinsic incubation

می‌تواند ویروس انسفالیت منتقله از راه کنه را منتقل نماید.

■ آرتیکولاویرال‌ها: ارتومیکسوویریده

خانواده‌ی ارتومیکسوویریده شامل دو جنس ویروس پزشکی منتقله از راه بندپایان است: کوآرانجاولروس و توگوتوویروس. کوآرانجاولروس‌ها بین پرندگان با کنه‌های ایکسودید منتقل می‌شوند در حالی که توگوتوویروس‌ها تمایل به مخازن پستاندار دارند و قابل انتقال توسط هم کنه ایکسودید و هم پشه هستند.

■ بونیائویرال‌ها: آرناویریده

اعضایی از خانواده‌ی آرناویریده که انسان‌ها را آلوده می‌سازند، همگی متعلق به جنس مامارناویروس هستند. اعضای این جنس به دو شاخه‌ی تکاملی اصلی تقسیم می‌شوند: ویروس‌های دنیای قدیم (مثل سروکمپلکس کوریومننژیت لاسا - لنفوسیتی^۱ و ویروس‌های دنیای جدید (سروکمپلکس تاکاریب^۲). مامارناویروس‌ها، ویریون‌های کروی، بیضوی یا چندشکلی و پوشش‌دار، دارای زوائد خاری می‌سازند (به قطر تقریبی ۵۰-۳۰۰ nm) که از غشای پلاسمایی سلول‌های آلوده جوانه می‌زنند. ذرات حاوی دو RNAی تک‌رشته‌ای ژنومی (S)، حدود ۳/۵ kb و L، حدود ۷/۵ kb است که پروتئین‌های ساختاری در جهت‌گیری مبهم را کد می‌کند. اکثر مامارناویروس‌ها به وسیله‌ی آلوده‌سازی مزمن جوندگان در طبیعت باقی می‌مانند. مامارناویروس‌های دنیای قدیم انسانی توسط جوندگان موشی (murid) حفظ می‌شوند، که اغلب به طور دائم ویرمیک هستند و معمولاً ویروس‌ها را به صورت عمودی و افقی منتقل می‌کنند. یک مامارناویروس دنیای قدیم مرتبط با عفونت‌های انسانی توسط shrews (نوعی حشره‌خوار) حفظ می‌شود. مامارناویروس‌های دنیای جدید انسانی در جوندگان همستری (Cricetid) یافت می‌شوند؛ انتقال عرضی معمول است، ممکن است انتقال عمودی رخ دهد و ویرمی مداوم ممکن است مشاهده شود. قابل توجه است که هر مامارناویروس با یک نوع جونده به طور خاص هماهنگ شده است. انسان‌ها معمولاً از طریق استنشاق یا تماس مستقیم با فضولات یا ترشحات جونده مبتلا (نظیر آئروسول‌های جوندگان در ماشین‌آلات برداشت، ادرار یا مدفوع خشک و آئروسول شده در انبار علوفه یا خانه، تماس

با عفونت آسیب نمی‌بینند و جفت طبیعی مهره‌دار معمولاً تنها دچار ویرمی گذرا بدون بیماری آشکار می‌شود.

ویروس‌های منتقله از جوندگان (گاهی اوقات روبوویروس نامیده می‌شوند) با انتقال بین جوندگان (که دچار عفونت مزمن می‌شوند) در طبیعت حفظ می‌شود. معمولاً درجه‌ی بالایی از اختصاصیت در ارتباط جونده - ویروس وجود دارد، و بیماری آشکار در میزبان مخزن نادر است.

اتیولوژی

ویروس‌های ژئونوتیک منتقله از بندپایان و جوندگان اغلب به رسته‌های زیر تعلق دارند: آماریلوویرال‌ها (خانواده فلاوی ویریده)، آرتیکولاویرال‌ها (خانواده ارتومیکسوویریده)، بونیائویرال‌ها (خانواده آرناویریده، هانتاویریده، نائوروویریده، پری بونیائویریده، فتونی ویریده)، مارتلی ویرال‌ها (خانواده توگاویریده)، منونگاویرال‌ها (خانواده رابدوویریده) و رتوویرال‌ها (خانواده رتوویریده) (جدول ۱-۲۰۹). یک استثنا ویروس تب دره Syr-Darya است که یک کاردیوویروس ایکسودید منتقله از راه کنه (پیکورناویرال‌ها: پیکورناویریده) است که باعث بیماری تب‌دار در آسیای مرکزی می‌شود.

■ آماریلوویرال‌ها: فلاوی ویریده

خانواده فلاوی ویریده در حال حاضر شامل فقط یک جنس (فلاوی وروس) می‌باشد که ویروس‌های انسانی منتقله از راه بندپایان را در برمی‌گیرد. فلاوی ویروس‌های sensu stricto ژنوم‌های RNA تک رشته‌ای positive-sense (حدود ۱۱ Kb) دارند و ذرات پوشش‌دار کروی با قطر ۴۰-۶۰ نانومتر را تشکیل می‌دهند. فلاوی ویروس‌هایی که در اینجا بحث می‌شوند به دو گروه مجزای فیلوژنتیکی و آنتی‌ژنی تعلق دارند که بین مهره‌داران به ترتیب توسط پشه‌ها و کنه‌های ایکسودید منتقل می‌شوند. ناقلین معمولاً زمانی که از میزبان دچار ویرمی تغذیه می‌شوند، آلوده می‌گردند؛ همانند اکثر سایر ویروس‌های بحث شده در اینجا، انسان‌ها میزبان‌های تصادفی هستند که معمولاً توسط گزش بندپایان آلوده می‌گردند. بندپایان عفونت‌های فلاوی ویروس را به طور افقی حفظ می‌نمایند، اگرچه انتقال از راه تخمدان تأیید شده است. تحت شرایط خاصی، فلاوی ویروس‌ها همچنین می‌توانند توسط آئروسول یا از طریق محصولات غذایی آلوده منتقل گردند؛ به خصوص شیر خام

1- Lassa - lymphocytic choriomeningitis serocomplex

2- Tacaribe serocomplex

جدول ۱-۲۰۹. ویروس‌های مشترک بین انسان و دام، منتقل‌شونده توسط بندپایان و جوندگان، که انسان را آلوده می‌سازند

VIRUS GROUP	VIRUS (ABBREVIATION)	MAJOR NONHUMAN HOST(S)	VECTOR(S)	SYNDROME
Alphaviruses (Barmah Forest serocomplex)	Barmah Forest virus (BFV)	Horses, possums	Bitting midges (<i>Culicoides</i> spp.), mosquitoes (<i>Aedes camptorhynchus</i> , <i>A. normanensis</i> , <i>A. notoscriptus</i> , <i>A. vigilax</i> , <i>Culex annulirostris</i>)	A/R
Alphaviruses (eastern equine encephalitis serocomplex)	Eastern equine encephalitis virus (EEEV)	Freshwater swamp passeriform birds, but also opportunistic amphibians, other birds (emu, gallinaceous poultry, pheasants), reptiles, and mammals (goats, horses, pigs)	Mosquitoes (<i>Aedes</i> , <i>Coquillettidia</i> , <i>Culex</i> spp.; <i>Culiseta melanura</i> , <i>Mansonia perturbans</i> , <i>Psorophora</i> spp.)	E
Alphaviruses (Semliki Forest serocomplex)	Madanaga virus (MADV)	Likely birds and reptiles	Mosquitoes (<i>Culex</i> , <i>Culiseta</i> spp.)	F/M, E
	Chikungunya virus (CHIKV)	Bats, nonhuman primates	Mosquitoes (<i>Aedes</i> , <i>Culex</i> spp.)	A/R*
	Mayaro virus (MAYV)	Nonhuman primates, possums, rodents; possibly caimans, horses, sheep	Mosquitoes (predominantly <i>Haemagogus</i> spp., but also <i>Aedes</i> , <i>Culex</i> , <i>Mansonia</i> , <i>Psorophora</i> , <i>Sabethes</i>)	A/R
	O'nyong-nyong virus* (ONNV)	Unknown	Mosquitoes (in particular <i>Anopheles gambiae</i> , <i>A. funestus</i> , <i>Mansonia</i> spp.)	A/R
	Una virus (UNAV)	Birds, horses, rodents	Mosquitoes (<i>Aedes</i> , <i>Anopheles</i> , <i>Coquillettidia</i> , <i>Culex</i> , <i>Ochlerotatus</i> , <i>Psorophora</i> spp.)	F/M
	Ross River virus (RRV)	Macropods, rodents	Mosquitoes (<i>Aedes normanensis</i> , <i>A. vigilax</i> , <i>Culex annulirostris</i>)	A/R
	Semliki Forest virus (SFV)	Birds, rodents	Mosquitoes (<i>Aedes</i> , <i>Culex</i> spp.)	A/R
Alphaviruses (Venezuelan equine encephalitis serocomplex)	Everglades virus (EVEV)	Hispid cotton rats (<i>Sigmodon hispidus</i>)	Mosquitoes (<i>Culex edecae</i>)	F/M, E
	Mucambo virus (MUCV)	Nonhuman primates, rodents	Mosquitoes (<i>Culex</i> , <i>Ochlerotatus</i> spp.)	F/M, E
	Tonate virus (TONV)	Birds, Sunname crested oropendolas (<i>Psarocolius decumanus</i>)	Mosquitoes (<i>Anopheles</i> , <i>Coquillettidia</i> , <i>Culex</i> , <i>Mansonia</i> , <i>Uranotaenia</i> , <i>Wyeomyia</i> spp.), sandflies (<i>Lutzomyia</i> spp.)	F/M, E
	Venezuelan equine encephalitis virus (VEEV)	Equids, rodents	Mosquitoes (<i>Aedes</i> , <i>Culex</i> spp., <i>Psorophora confinnis</i>)	F/M, E
Alphaviruses (western equine encephalitis serocomplex)	Sindbis virus* (SINV)	Typically birds, but also frogs and rats	Typically mosquitoes (<i>Culex</i> , <i>Culiseta</i> spp.), but tick isolation has been reported	A/R
	Western equine encephalitis virus (WEEV)	Equids, lagomorphs, passeriform birds, pheasants	Mosquitoes (<i>Aedes</i> spp., <i>Culex tarsalis</i> , <i>Culiseta</i> spp.)	E
Bunyaviruses (Bhanja serocomplex)	Bhanja virus* (BHAV)	Cattle, four-toed hedgehog (<i>Atelerix albiventris</i>), goats, sheep, striped ground squirrels (<i>Xerus erythropus</i>)	Ixodid ticks (<i>Amblyomma</i> , <i>Dermacentor</i> , <i>Haemaphysalis</i> , <i>Hyalomma</i> , <i>Rhipicephalus</i> spp.)	E, F/M
	Heartland virus (HRTV)	Cattle, deer, elk, goats, raccoons, sheep?	Ixodid ticks (<i>Amblyomma americanum</i>)	F/M
	Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus* (SFTSV)	Cats, cattle, chickens, dogs, goats, rodents, sheep?	Ixodid ticks (<i>Amblyomma testudinarium</i> , <i>Haemaphysalis concinna</i> , <i>H. flava</i> , <i>H. longicornis</i> , <i>Ixodes nipponensis</i> , <i>Rhipicephalus microplus</i>)	F/M, VHF
Bunyavirals (family and genus undetermined)	Bengui virus (BGIV)	Unknown	Unknown	F/M
Coltivirus	Colorado tick fever virus (CTFV)	Bushy-tailed woodrats (<i>Neotoma cinerea</i>), Columbian ground squirrels (<i>Spermophilus columbianus</i>), deer mice (<i>Peromyscus maniculatus</i>), golden-mantled ground squirrels (<i>Spermophilus lateralis</i>), least chipmunks (<i>Tamias minimus</i>), North American porcupines (<i>Erethizon dorsata</i>), yellow pine chipmunks (<i>Tamias amoenus</i>)	Ixodid ticks (predominantly <i>Dermacentor andersoni</i>)	E, F/M
	Eyach virus (EYAV)	Lagomorphs, rodents	Ixodid ticks (<i>Ixodes ricinus</i> , <i>I. ventralis</i>)	E, F/M
	Salmon River virus (SRV)	Unknown	Ixodid ticks (<i>Ixodes</i> spp.)	E, F/M

جدول ۱-۲۰۹. ویروس‌های مشترک بین انسان و دام، منتقل‌شونده توسط بندپایان و جوندگان، که انسان را آلوده می‌سازند (ادامه)

VIRUS GROUP	VIRUS (ABBREVIATION)	MAJOR NONHUMAN HOST(S)	VECTOR(S)	SYNDROME
Flaviviruses (mosquito-borne)	Dengue viruses 1-4 (DENV 1-4)	Nonhuman primates	Mosquitoes (predominantly <i>Aedes aegypti</i> , <i>A. albopictus</i>)	F/M, VHF
	Edge Hill virus (EHV)	Bandicoots, dogs, wallabies	Mosquitoes (<i>Aedes vigilax</i> , <i>Culex annulirostris</i>)	F/M
	Japanese encephalitis virus (JEV)	Ardeid wading birds (in particular herons), horses, pigs	Mosquitoes (<i>Culex</i> spp., in particular <i>C. tritaeniorhynchus</i>)	E
	Kokobera virus (KOKV)	Macropods, horses	Mosquitoes (<i>Culex</i> spp.)	A/R
	Murray Valley encephalitis virus* (MVEV)	Birds	Mosquitoes (predominantly <i>C. annulirostris</i>)	E
	Rocio virus (ROCV)	Rufous-collared sparrows (<i>Zonotrichia capensis</i>)	Mosquitoes (<i>Aedes</i> , <i>Culex</i> , <i>Psorophora</i> spp.)	E
	St. Louis encephalitis virus (SLEV)	Columbiform and passeriform birds (finches, sparrows)	Mosquitoes (predominantly <i>Culex</i> spp., in particular <i>C. nigripalpus</i> , <i>C. pipiens</i> , <i>C. quinquefasciatus</i> , <i>C. tarsalis</i>)	E
	Usutu virus (USUV)	Passeriform birds	Mosquitoes (<i>Culex</i> spp., in particular <i>C. pipiens</i>)	(E)
	Stratford virus (STRV)	Unknown	Mosquitoes (<i>A. vigilax</i>)	F/M
	West Nile virus (WNV)	Passeriform birds (blackbirds, crows, finches, sparrows), small mammals, horses	Mosquitoes (<i>Culex</i> spp., in particular <i>C. pipiens</i> , <i>C. quinquefasciatus</i> , <i>C. restuans</i> , <i>C. tarsalis</i>)	E
	Yellow fever virus (YFV)	Nonhuman primates (<i>Alouatta</i> , <i>Arctes</i> , <i>Cebus</i> , <i>Cercopithecus</i> , <i>Colobus</i> spp.)	Mosquitoes (<i>Aedes</i> spp., in particular <i>Ae. aegypti</i>)	VHF
	Zika virus (ZIKV)	Nonhuman primates (<i>Macaca</i> , <i>Pongo</i> spp.)	Mosquitoes (<i>Aedes</i> spp.)	A/R, F/M
Flaviviruses (tick-borne)	Alkhurma hemorrhagic fever virus (AHFV)	Unknown	Sand tamps (Ornithodoros savignyi)	VHF
	Karshi virus (KSIV)	Great gerbils (<i>Rhombomys opimus</i>)	Argasid ticks (<i>Ornithodoros capensis</i>), ixodid ticks (<i>Hyalomma asiaticum</i>)	E, F/M
	Kyasanur Forest disease virus (KFDV)	Indomalayan vandeleyrias (<i>Vandeleuria olaracea</i>), roof rats (<i>Rattus rattus</i>)	Ixodid ticks (predominantly <i>Haemaphysalis spinigera</i>)	VHF
	Omsk hemorrhagic fever virus (OHFV)	Migratory birds, rodents	Ixodid ticks (predominantly <i>Dermacentor</i> spp.)	VHF
	Powassan virus (POWV)	Red squirrels (<i>Tamiasciurus hudsonicus</i>), white-footed deermice (<i>Peromyscus leucopus</i>), woodchucks (<i>Marmota monax</i>), other small mammals	Ixodid ticks (in particular <i>Ixodes cookei</i> , other <i>Ixodes</i> spp., <i>Dermacentor</i> spp.)	E
	Tick-borne encephalitis virus (TBEV)	Passeriform birds, deer, eulipotyphla, goats, grouse, small mammals, rodents, sheep	Ixodid ticks (<i>Ixodes gibbosus</i> , <i>I. persulcatus</i> , <i>I. ricinus</i> ; sporadically <i>Dermacentor</i> , <i>Haemaphysalis</i> , <i>Hyalomma</i> spp.)	E, F/M, (VHF)
Mammarenaviruses (Old World)	Lassa virus (LASV)	Natal mastomys (<i>Mastomys natalensis</i>), likely other rodents	None	F/M, VHF
	Lujo virus (LUJV)	Unknown	None	VHF
	Lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV)	House mice (<i>Mus musculus</i>)	None	E, F/M, (VHF)
Mammarenaviruses (New World)	Chapare virus (CHAPV)	Unknown	None	VHF
	Guanarito virus (GTOV)	Short-tailed zygodonts (<i>Zygodontomys brevicauda</i>)	None	VHF
	Junin virus (JUNV)	Drylands lauchas (<i>Calomys musculus</i>)	None	VHF
	Machupo virus (MACV)	Big lauchas (<i>Calomys callosus</i>)	None	VHF
	Sabiá virus (SBAV)	Unknown	None	VHF
	Whitewater Arroyo virus (WWAV)	White-throated woodrats (<i>Neotoma albigula</i>)	None	(E)
Orbiviruses	Kemerovo virus (KEMV)	Birds, rodents	Ixodid ticks (<i>Ixodes persulcatus</i>)	E, F/M
	Labombo virus (LEBV)	Unknown	Mosquitoes (<i>Aedes</i> , <i>Mansonia</i> spp.)	F/M
	Orungo virus (ORUV)	Camels, cattle, goats, nonhuman primates, sheep	Mosquitoes (<i>Aedes</i> , <i>Anopheles</i> , <i>Culex</i> spp.)	E, F/M
	Tribet virus (TRBV)	Bank voles (<i>Myodes glareolus</i>), birds, common pine voles (<i>Microtus subterraneus</i>), goats, hares	Ixodid ticks (<i>Ixodes persulcatus</i> , <i>I. ricinus</i>)	F/M

جدول ۱-۲۰۹: ویروس‌های مشترک بین انسان و دام، منتقل‌شونده توسط بندپایان و جوندگان، که انسان را آلوده می‌سازند (ادامه)

VIRUS GROUP	VIRUS (ABBREVIATION)	MAJOR NONHUMAN HOST(S)	VECTOR(S)	SYNDROME
Orthobunyaviruses (Anopheles A serogroup)	Tacaiuma virus (TCMV)	Nonhuman primates	Mosquitoes (<i>Anopheles</i> , <i>Haemagogus</i> spp.)	F/M
Orthobunyaviruses (Bunyamwera serogroup)	Batai virus (BATV) ^a	Birds, camels, cattle, goats, rodents, sheep	Mosquitoes (<i>Aedes abnormalis</i> , <i>A. curtipes</i> , <i>Anopheles barbirostris</i> , <i>Culex gelidus</i> , other spp.)	F/M
	Bunyamwera virus (BUNV)	Birds, cows, goats, horses, sheep	Mosquitoes (<i>Aedes</i> spp.)	F/M
	Cache Valley virus (CVV)	Cattle, deer, foxes, horses, nonhuman primates, raccoons	Mosquitoes (<i>Aedes</i> , <i>Anopheles</i> , <i>Culiseta</i> spp.)	F/M
	Fort Sherman virus (FSV)	Cattle, goats, horses, sheep?	Mosquitoes?	F/M
	Germiston virus (GERV)	Rodents	Mosquitoes (<i>Culex</i> spp.)	F/M
	Guaroa virus (GROV)	Unknown	Mosquitoes (<i>Anopheles</i> spp.)	F/M
	Ilesha virus (ILEV)	Unknown	Mosquitoes (<i>Anopheles gambiae</i>)	F/M, (VHF)
	Maguari virus (MAGV)	Birds, cattle, horses, sheep, water buffalo	Mosquitoes (<i>Aedes</i> , <i>Anopheles</i> , <i>Culex</i> , <i>Psorophora</i> , <i>Wyeomyia</i> spp.)	F/M
	Ngari virus (NRIV)	Unknown	Mosquitoes (<i>Aedes</i> , <i>Anopheles</i> spp.)	F/M, VHF
	Shokwe virus (SHOV)	Rodents	Mosquitoes (<i>Aedes</i> , <i>Anopheles</i> , <i>Mansonia</i> spp.)	F/M
	Xingu virus (XINV)	Unknown	Unknown	F/M
	Bwamba virus (BWAV)	Unknown	Mosquitoes (<i>Aedes</i> , <i>Anopheles</i> , <i>Mansonia</i> spp.)	F/M
Orthobunyaviruses (Bwamba serogroup)	Pongola virus (PGAV)	Cattle, donkeys, goats, sheep	Mosquitoes (<i>Aedes</i> , <i>Anopheles</i> , <i>Mansonia</i> spp.)	F/M
Orthobunyaviruses (California serogroup)	California encephalitis virus (CEV)	Lagomorphs, rodents	Mosquitoes (<i>Aedes</i> , <i>Culex</i> , <i>Culiseta</i> , <i>Psorophora</i> spp.)	E, F/M
	Inkoo virus (INKV)	Cattle, foxes, hares, moose, rodents	Mosquitoes (<i>Aedes</i> spp.)	E, F/M
	Jamestown Canyon virus (JCV)	Bison, deer, elk, moose	Mosquitoes (<i>Aedes</i> , <i>Culiseta</i> , <i>Ochlerotatus</i> spp.)	E, F/M
	La Crosse virus (LACV)	Chipmunks, squirrels	Mosquitoes (<i>Ochlerotatus triseriatus</i>)	E, F/M
	Lumbo virus (LUMV)	Unknown	Mosquitoes (<i>Aedes pembaensis</i>)	E, F/M
	Snowshoe hare virus (SSHV)	Snowshoe hares, squirrels, other small mammals	Mosquitoes (<i>Aedes</i> , <i>Culiseta</i> , <i>Ochlerotatus</i> spp.)	E, F/M
	Tahyna virus (TAHV)	Cattle, dogs, eulipotyphla, foxes, hares, horses, pigs, rodents	Mosquitoes (<i>Aedes</i> , <i>Culex</i> , <i>Culiseta</i> spp.)	E, F/M
Orthobunyaviruses (group C serogroup)	Apeú virus (APEUV)	Bare-tailed woolly opossums (<i>Caluromys philander</i>) and other opossums; tufted capuchins (<i>Cebus apella</i>)	Mosquitoes (<i>Aedes</i> , <i>Culex</i> spp.)	F/M
	Caraparú virus (CARV)	Rodents, tufted capuchins (<i>C. apella</i>)	Mosquitoes (<i>Culex</i> spp.)	F/M
	Itaqui virus (ITQV)	Capuchins (<i>Cebus</i> spp.), opossums, rodents	Mosquitoes (<i>Culex</i> spp.)	F/M
	Madrid virus (MADV)	Capuchins (<i>Cebus</i> spp.), opossums, rodents	Mosquitoes (<i>Culex</i> spp.)	F/M
	Marituba virus (MTBV)	Capuchins (<i>Cebus</i> spp.), opossums, rodents	Mosquitoes (<i>Culex</i> spp.)	F/M
	Murutucú virus (MURV)	Capuchins (<i>Cebus</i> spp.), opossums, pale-throated sloths (<i>Bradypus tridactylus</i>), rodents	Mosquitoes (<i>Coquillettidia</i> , <i>Culex</i> spp.)	F/M
	Nepuyo virus (NEPV)	Bats (<i>Artibeus</i> spp.), rodents	Mosquitoes (<i>Culex</i> spp.)	F/M
	Oriboca virus (ORIV)	Capuchins (<i>Cebus</i> spp.), opossums, rodents	Mosquitoes (<i>Aedes</i> , <i>Culex</i> , <i>Mansonia</i> , <i>Psorophora</i> spp.)	F/M
	Ossa virus (OSSAV)	Rodents	Mosquitoes (<i>Culex</i> spp.)	F/M
	Reston virus (RESV)	Unknown	Mosquitoes (<i>Culex</i> spp.)	F/M
	Zungarococha virus (ZUNV)	Unknown	Unknown	F/M
	Catú virus (CATUV)	Bats, capuchins (<i>Cebus</i> spp.), opossums, rodents	Mosquitoes (<i>Culex</i> spp.)	F/M
Orthobunyaviruses (Guamá serogroup)	Guamá virus (GMAV)	Bats, capuchins (<i>Cebus</i> spp.), howlers (<i>Alouatta</i> spp.), marsupials, rodents	Mosquitoes (<i>Aedes</i> , <i>Culex</i> , <i>Limatus</i> , <i>Mansonia</i> , <i>Psorophora</i> , <i>Trichoprosopon</i> spp.)	F/M
Orthobunyaviruses (Mapputia serogroup)	Gan Gan virus (GGV)	Unknown	Mosquitoes (<i>Aedes</i> , <i>Culex</i> spp.)	A/R
	Trubanamen virus (TRUV)	Unknown	Mosquitoes (<i>Anopheles</i> , <i>Culex</i> spp.)	(A/R)

جدول ۱-۲۰۹. ویروس‌های مشترک بین انسان و دام، منتقل‌شونده توسط بندپایان و چوندگان، که انسان را آلوده می‌سازند (ادامه)

VIRUS GROUP	VIRUS (ABBREVIATION)	MAJOR NONHUMAN HOST(S) ^a	VECTOR(S)	SYNDROME
Orthobunyaviruses (Nyando serogroup)	Nyando virus (NDV)	Unknown	Mosquitoes (<i>Aedes</i> , <i>Anopheles</i> spp.), sandflies (<i>Lutzomyia</i> spp.)	F/M
Orthobunyaviruses (Simbu serogroup)	Iquitos virus (IQTV)	Unknown	Unknown	F/M
	Oropouche virus (OROV)	Marmosets (<i>Callithrix</i> spp.), pale-throated sloths (<i>B. tridactylus</i>)	Biting midges (<i>Culicoides paraensis</i>), mosquitoes (<i>Coquillettia venezuelensis</i> , <i>Culex quinquefasciatus</i> , <i>Mansonia</i> spp., <i>Ochlerotatus serratus</i>)	F/M
	Shuni virus (SHUV)	Horses, livestock	Mosquitoes (<i>Culex theileri</i> , <i>Culicoides</i> spp.)	E
Orthobunyaviruses (Turlock serogroup)	Cristoli virus	Unknown	Mosquitoes?	E
Orthobunyaviruses (Wyeomyia serogroup)	Wyeomyia virus (WYOV)	Unknown	Mosquitoes (<i>Wyeomyia</i> spp.)	F/M
Orthobunyaviruses (other)	Tataguine virus (TATV)	Unknown	Mosquitoes (<i>Anopheles</i> spp.)	F/M
Orthohantaviruses (Old World)	Amur virus (AMRV)	Korean field mice (<i>Apodemus peninsulae</i>)	None	VHF
	Dobrava virus (DOBV)	Caucasus field mice (<i>Apodemus ponticus</i>), striped field mice (<i>Apodemus agrarius</i>), yellow-necked field mice (<i>Apodemus flavicollis</i>)	None	VHF
	Gau virus (GOUV)	Brown rats (<i>Rattus norvegicus</i>), roof rats (<i>R. rattus</i>), Oriental house rats (<i>Rattus tanezum</i>)	None	VHF
	Hantaan virus (HTNV)	Striped field mice (<i>A. agrarius</i>)	None	VHF
	Kurino virus (KURV)	Striped field mice (<i>A. agrarius</i>)	None	VHF
	Muju virus (MUJV)	Korean red-backed voles (<i>Myodes regulus</i>)	None	VHF
	Puumala virus (PUUV)	Bank voles (<i>Myodes glareolus</i>)	None	(P), VHF
	Saaremaa virus (SAAV)	Striped field mice (<i>A. agrarius</i>)	None	VHF
	Seoul virus (SEOV)	Brown rats (<i>R. norvegicus</i>), roof rats (<i>R. rattus</i>)	None	VHF
	Sochi virus (SOCV)	Caucasus field mice (<i>A. ponticus</i>)	None	VHF
	Tula virus (TULV)	Common voles (<i>Microtus arvalis</i>), East European voles (<i>Microtus levis</i>), field voles (<i>Microtus agrestis</i>)	None	(P), VHF
	Anajatube virus (ANJV)	Fornes' colilargos (<i>Oligoryzomys fornesei</i>)	None	P
	Andes virus (ANDV)	Long-tailed colilargos (<i>Oligoryzomys longicaudatus</i>)	None	P
	Araraquara virus (ARAV)	Hairy-tailed akodonts (<i>Necomys lasiurus</i>)	None	P
Orthohantaviruses (New World)	Araucaria virus (ARAUV)	Black-footed colilargos (<i>Oligoryzomys nigripes</i>)	None	P
	Bayou virus (BAYV)	Marsh rice rats (<i>Oryzomys palustris</i>)	None	P
	Bermejo virus (BMJV)	Chacoan colilargos (<i>Oligoryzomys chacoensis</i>)	None	P
	Black Creek Canal virus (BCCV)	Hispid cotton rats (<i>S. hispidus</i>)	None	P
	Blue River virus (BRV)	White-footed deermice (<i>P. leucopus</i>)	None	P
	Caño Delgadito virus (CADV)	Alston's cotton rats (<i>Sigmodon alstoni</i>)	None	P
	Castelo dos Sonhos virus (CASV)	Brazilian colilargos (<i>Oligoryzomys elurus</i>)	None	P
	Catacamas virus (CATV)	Coues' oryzomys (<i>Oryzomys couesi</i>)	None	P
	Choclo virus (CHOV)	Fulvous colilargos (<i>Oligoryzomys fulvescens</i>)	None	F/M, P
	Juquitiba virus (JUQV)	Black-footed colilargos (<i>O. nigripes</i>)	None	P
	Laguna Negra virus (LANV)	Littlelauchas (<i>Calomys laucha</i>)	None	P
	Lechiguana virus (LECV)	Flavescens colilargos (<i>Oligoryzomys flavescens</i>)	None	P
	Maciel virus (MCLV)	Dark-furred akodonts (<i>Necomys obscurus</i>)	None	P
	Marpa virus (MARV)	Unknown	None	P
	Monongahela virus (MGLV)	North American deermice (<i>P. maniculatus</i>)	None	P

جدول ۱-۲۰۹. ویروس‌های مشترک بین انسان و دام، منتقل‌شونده توسط بندپایان و جونندگان، که انسان را آلوده می‌سازند (ادامه)

VIRUS GROUP	VIRUS (ABBREVIATION)	MAJOR NONHUMAN HOST(S) ^a	VECTOR(S)	SYNDROME ^b
	New York virus (NYV)	White-footed deermice (<i>P. leucopus</i>)	None	P
	Orán virus (ORNV)	Long-tailed colilargos (<i>O. longicaudatus</i>)	None	P
	Paranoá virus (PARV)	Unknown	None	P
	Pergamino virus (PRGV)	Azara's akodonts (<i>Akodon azarae</i>)	None	P
	Rio Mamoré virus (RIOMV)	Common bristly mice (<i>Neacomys spinosus</i>)	None	P
	Sin Nombre virus (SNV)	North American deermice (<i>P. maniculatus</i>)	None	P
	Tunari virus (TUNV)	Unknown	None	P
Orthonairoviruses (Crimean-Congo hemorrhagic fever virus group)	Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHFV)	Cattle, dogs, goats, hares, hedgehogs, mice, ostriches, sheep	Predominantly ixodid ticks (<i>Hyalomma</i> spp.)	VHF
Orthonairoviruses (Dugbe virus group)	Dugbe virus (DUGV)	Northern giant pouched rats (<i>Cricetomys gambianus</i>), Zebu cattle (<i>Bos primigenius</i>)	Biting midges (<i>Culicoides</i> spp.), ixodid ticks (<i>Amblyomma</i> , <i>Hyalomma</i> , <i>Rhipicephalus</i> spp.)	F/M
	Nairobi sheep disease virus ^c (NSDV)	Sheep	Ixodid ticks (<i>Haemaphysalis</i> , <i>Rhipicephalus</i> spp.), mosquitoes (<i>Culex</i> spp.)	F/M
Orthonairoviruses (Sakhalin virus group)	Avalon virus (AVAV)	European herring gulls (<i>Larus argentatus</i>)	Ixodid ticks (<i>Ixodes uriae</i>)	(Polyradiculoneuritis?)
Orthonairoviruses (Thiafora virus group)	Erve virus (ERVEV)	Greater white-toothed shrews (<i>Crocidura russula</i>)	?	(Thunderclap headache?)
Orthonairoviruses (other)	Issyk-Kul virus (ISKV)	Bats, birds	Biting midges (<i>Culicoides schultzei</i>), horseflies (<i>Tabanus agrestis</i>), mosquitoes (<i>Aedes caspius</i> , <i>Anopheles hyrcanus</i>), argasid ticks (<i>Argas vespertilionis</i> , <i>A. pusillus</i>), ixodid ticks (<i>Ixodes vespertilionis</i>)	F/M
	Söngling virus (SGLV)	Unknown	Ixodid ticks (<i>Ixodes crenulatus</i> , <i>Ixodes persulcatus</i> , <i>Haemaphysalis concinna</i> , and <i>Haemaphysalis longicornis</i>)	F/M
	Tamdy virus (TAMV)	Gerbils, other mammals (including Bactrian camels), birds	Ixodid ticks (<i>Hyalomma</i> spp.)	F/M
Phleboviruses (Candirú serocomplex)	Alenquer virus (ALEV)	Unknown	Unknown	F/M
	Candirú virus (CDUV)	Unknown	Unknown	F/M
	Escharate virus (ESCV)	Unknown	Unknown	F/M
	Maldonado virus (MLOV)	Unknown	Unknown	F/M
	Morumbi virus (MRBV)	Unknown	Unknown	F/M
	Serra Norte virus (SRNV)	Unknown	Unknown	F/M
Phleboviruses (Punta Toro serocomplex)	Coclé virus (CCLV)	Unknown	Sandflies	F/M
	Punta Toro virus (PTV)	Unknown	Sandflies (<i>Lutzomyia</i> spp.)	F/M
Phleboviruses (sandfly fever serocomplex)	Chagrea virus (CHGV)	Unknown	Sandflies (<i>Lutzomyia</i> spp.)	F/M
	Chios virus	Unknown	Unknown	E
	Granada virus (GRV)	Unknown	Sandflies	F/M
	Rift Valley fever virus (RVFV)	Cattle, sheep	Mosquitoes (<i>Aedes</i> , <i>Anopheles</i> , <i>Coquillettidia</i> , <i>Culex</i> , <i>Eretmapodites</i> , <i>Mansonia</i> spp.)	E, F/M, VHF
	Sandfly fever Cyprus virus (SFCV)	Unknown	Unknown	F/M
	Sandfly fever Ethiopia virus (SFEV)	Unknown	Sandflies	F/M
	Sandfly fever Naples virus (SFNV)	Unknown	Sandflies (<i>Phlebotomus papatasi</i> , <i>P. perfiliewi</i> , <i>P. perniciosus</i>)	F/M
	Sandfly fever Sicilian virus (SFSV)	Eulipotyphla, least weasels (<i>Mustela nivalis</i>), rodents	Sandflies (particularly <i>Phlebotomus papatasi</i>)	F/M
	Sandfly fever Turkey virus (SFTV)	Unknown	Sandflies (<i>Phlebotomus</i> spp.)	F/M
	Toscana virus (TOSV)	Unknown	Sandflies (<i>Phlebotomus papatasi</i> , <i>P. perfiliewi</i>)	E, F/M
Phleboviruses (Salehabad serocomplex)	Adria virus (ADRV)	Unknown	Sandflies	E

جدول ۱-۲۰۹. ویروس‌های مشترک بین انسان و دام، منتقل‌شونده توسط بندپایان و چوندگان، که انسان را آلوده می‌سازند (ادامه)

VIRUS GROUP	VIRUS (ABBREVIATION)	MAJOR NONHUMAN HOST(S) ^a	VECTOR(S)	SYNDROME
Phleboviruses (Uukuniemi serocomplex)	Táchang tick virus 2 (TcTV-2)	Unknown	Ixodid ticks (<i>Dermacentor marginatus</i> , <i>Dermacentor nuttalli</i> , <i>Dermacentor silvarum</i> , <i>Hyalomma asiaticum</i>)	E?
	Uukuniemi virus (UUKV)	Birds, cattle, rodents	Ixodid ticks (<i>Ixodes</i> spp.)	F/M
Quarantaviruses	Quarantil virus (QRFV)	Birds	Argasid ticks (<i>Argas arboreus</i>)	F/M
Seadomaviruses	Banna virus (BAV)	Cattle, pigs	Mosquitoes (<i>Aedes</i> , <i>Anopheles</i> , <i>Culiseta</i> spp.)	E
Thogotoviruses	Bourbon virus (BRBV)	Unknown	Ticks?	F/M
	Dhori virus (DHOV) ^b	Bats, camels, horses	Mosquitoes (<i>Aedes</i> , <i>Anopheles</i> , <i>Culex</i> spp.), argasid ticks (<i>Ornithodoros</i> spp.), ixodid ticks (<i>Dermacentor</i> , <i>Hyalomma</i> spp.)	E, F/M
	Thogoto virus (THOV)	Camels, cattle	Ixodid ticks (<i>Amblyomma</i> , <i>Hyalomma</i> , <i>Rhipicephalus</i> spp.)	E, F/M
Uukuviruses	Uukuniemi virus (UUKV)	Birds, cattle, rodents	Ixodid ticks (<i>Ixodes</i> spp.)	F/M
Vesiculoviruses	Chandipura virus (CHPV)	Hedgehogs	Mosquitoes (<i>Aedes aegypti</i>), sandflies (<i>Phlebotomus</i> , <i>Sergentomyia</i> spp.)	E, F/M
	Isfahan virus (ISFV)	Great gerbils (<i>Rhombomys opimus</i>)	Sandflies (<i>Phlebotomus papatasi</i>)	F/M
	Piry virus (PIRYV)	Gray four-eyed opossums (<i>Philander opossum</i>)	Mosquitoes (<i>Aedes</i> , <i>Culex</i> , <i>Toxorhynchites</i> spp.)	F/M
	Vesicular stomatitis Indiana virus (VSIV)	Cattle, horses, pigs	Sandflies (<i>Lutzomyia</i> spp.)	F/M
	Vesicular stomatitis New Jersey virus (VSNJV)	Cattle, horses, pigs	Biting midges (<i>Culicoides</i> spp.), chloropid flies, mosquitoes (<i>Culex</i> , <i>Mansonia</i> spp.), muscoid flies (<i>Musca</i> spp.), simuliid flies	F/M

^aMammalian names as listed in Wilson & Reeder's *Mammal Species of the World*, 3rd edition (<https://www.departments.bucknell.edu/biology/resources/msw3/>).

^bAbbreviations refer to the syndromes most associated with the viruses: A/R, arthritis/rash; E, encephalitis; F/M, fever/myalgia; P, pulmonary; VHF, viral hemorrhagic fever. Abbreviations are placed in parentheses when cases are either extremely rare or controversial. 'In the older literature, chikungunya virus often is also listed as a causative agent of VHF. However, later studies revealed that, in most cases, people with "chikungunya hemorrhagic fever" were co-infected with one or more dengue viruses, an observation suggesting that the VHF was severe dengue. 'Also known as Igbo-Ora virus. 'Also known as Ockelbo virus (OCKV), Pogosta virus, and Karelian fever virus (KPV). 'Also known as Palma virus (PALV). 'Alternatives used in the literature are Huányángshān virus (HYSV) and Hénán fever virus (HNFV). 'Also known as Alfuy virus (ALFV). 'Also includes Kunjin virus (KUNV). 'Also spelled Alkhurma hemorrhagic fever virus (AHFV) and known as Alkhurma/Alkhurma virus (ALKV). 'Also known as Nánjiányǎn virus. Whitewater Arroyo virus is often listed as a causative agent of VHF in the literature, but convincing data associating this virus with VHF have not been published. 'Also known as Brezová virus, Cvilin virus, Kharagys virus, Koliba virus, or Lipovnik virus. 'Also known as Čalovo virus (CVOV) or Chittoor virus (CHITV). 'Also known as Ganjam virus (GV). 'Also known as Astra virus and Batken virus (BKNV).

مستقیم یا چوندگان در تله‌ها، آلوده می‌شوند. انتقال شخص به شخص در مامارناو ویروس‌ها ناشایع است.

اگزوسیتوز از این سلول‌ها خارج می‌شوند.

هانتاویروئیدهایی که انسان را آلوده می‌کنند در جنس ارتوهانتاویروس قرار دارند و چوندگانی که به طور مزمن ویروس را پراکنده می‌کنند، بقای آن را در طبیعت تضمین می‌کنند. ارتوهانتاویروس‌های دنیای قدیم توسط تیره‌های موشی و همستری چوندگان و ارتوهانتاویروس‌های دنیای جدید توسط تیره همستری چوندگان حفظ می‌شوند. ارتوهانتاویروس‌ها نظیر *mammarenavirus* معمولاً به صورت اختصاصی با یک نوع خاص از جوند سازگار شده‌اند. با این حال ارتوهانتاویروس‌ها باعث ویرمی مزمن در میزبان جونده خود نمی‌شوند و فقط به صورت عرضی از جونده به جونده انتقال می‌یابند.

■ بونیایویرال‌ها: هانتاویروئید^۱

■ نائیروویروئید^۲، پیری بونیایویرید^۳ و فنوئی ویرید^۴

اعضای تمام این خانواده که انسان‌ها را آلوده می‌کنند، ویریون‌های کروی تا چندشکلی و پوشش‌دار، حاوی سه RNA ژنومی (S ~ ۱-۲ kb; M ~ ۳/۶-۵/۳ kb; و L ~ ۶/۴-۱۲/۳ kb) با قطبیت منفی (هانتاویروئیدها، نایروویروئیدها، پیری بونیایویریدها) یا مبهم (ambisense) (فنوئی ویریدها) تشکیل می‌دهند. بونیایویرال‌ها در دستگاه گلژی سلول آلوده به ذراتی با قطر ۸۰ تا ۱۲۰ نانومتر بالغ شده، و در اثر فرایند

1- Hantaviridae

2- Nairoviridae

3- Peribunyaviridae

4- Phenuiviridae

ارتوهانتاویروس‌ها مشابه *mammarenavirus* انسان‌ها را عمدتاً از طریق استنشاق یا تماس مستقیم با فضولات یا ترشحات جونده آلوده می‌کنند و تماس فرد به فرد شایع نیست (به جز در ویروس Andes). اگرچه همپوشانی وجود دارد اما ارتوهانتاویروس‌های دنیای قدیم انسانی معمولاً عامل اتیولوژیک تب هموراژیک با سندرم کلیوی (HFRS) هستند در حالی که ارتوهانتاویروس‌های دنیای جدید، معمولاً باعث سندرم ریوی هانتاویروسی می‌شوند.

نایروویریدهایی که انسان را آلوده می‌کنند در جنس ارتونایروویروس طبقه‌بندی می‌شوند. ارتونایروویروس‌ها توسط کته‌های ایکسودید نگهداری می‌شوند، که با انتقال عمودی (انتقال از راه تخمدانی و *transstadially*) ویروس را به کته‌های نسل بعد و با انتقال عرضی بین میزبانان مهره‌دار ویرمیک گسترش می‌دهد. انسان‌ها از طریق گزش کته یا طی رسیدگی به مهره‌داران آلوده، مبتلا می‌شوند.

بری‌بونیاویریدهای با یک جنس (ارتوبونیاویروس) انسان‌ها را آلوده می‌کنند. ارتوبونیاویروس‌ها عمدتاً با پشه‌ها و به ندرت پشه‌های کوچک^۱ منتقل می‌شوند و میزبان‌های واسط مهره‌دار که ویرمیک هستند، دارند. بسیاری از ارتوبونیا ویروس‌ها از راه تخمدانی به پشه میزبان‌شان منتقل می‌شوند. ارتوبونیا ویروس‌های متعددی با عفونت و بیماری انسانی مرتبط شده‌اند. این ویروس‌ها عضو حدود ۱۹ سرگروه هستند و برپایه واکنش متقاطع آنتی‌ژنی طبقه‌بندی شده‌اند، اما این گروه‌بندی در حال حاضر با توجه به داده‌های جدید حاصل از آنالیز ژنومی و فیلوژنتیک، تحت بازنگری است. انسان‌ها توسط ویروس‌های موجود در حداقل ۱۰ سرگروه آلوده می‌شوند.

فئوئی‌ویریدها به صورت عمودی (از راه تخمدان) در میزبان بندپای خود و به صورت عرضی از طریق میزبان مهره‌دار ویرمیک، منتقل می‌شوند. فئوئی‌ویروس‌های انسانی به سه نسل تقسیم می‌شوند: باندایروس، فلبوویروس، و *Uukuvirus*. باندایروس‌ها و *Uukuviruses* از طریق کته منتقل می‌شوند، در حالی که ویروس‌های گروه تب پشه خاکی فلبوویروس از طریق پشه خاکی منتقل می‌شوند. فلبوویروس‌ها حداقل به ۱۰ سروکمپلکس تقسیم می‌شوند؛ پاتوژن‌های انسانی در حداقل سه مورد از این سروکمپلکس‌ها یافت می‌شود.

هستند (حدود ۹/۷-۱۱/۸kb) و ویریون‌های تقریباً ۶۰ تا ۷۰ نانومتری با تقارن بیست‌وجهی آنها از غشای پلاسمایی سلول آلوده جوانه می‌زنند و پوشش‌دار هستند. همگی توگاوویروس‌هایی که در اینجا بحث می‌شود از اعضای جنس آلفاویروس‌ها هستند و توسط پشه‌ها بین مهره‌داران منتقل می‌شوند.

■ منونگاویرال‌ها: رابدوویریده

رابدوویریدها، RNA خطی، معمولاً قطعه‌قطعه نشده با قطبیت منفی دارند (حدود ۱۵-۱۱kb) و ذرات پوشش‌دار گلوله شکل تا چند شکلی (با طول ۴۳۰nm - ۱۰۰ و عرض ۴۵-۱۰۰nm) تشکیل می‌دهند. تنها جنس وزیکولوویروس^۲، ویروس‌های انسانی منتقله از بندپایان را شامل می‌شود، که همگی توسط حشرات منتقل می‌شوند (پشه خاکی‌ها، پشه‌ها، پشه‌های کوچک). ویژگی‌های کلی رابدوویریدها با جزئیات بیشتر در فصل ۲۰۸ توضیح داده شده است.

■ رئوویرال‌ها: رئوویریده

خانواده رئوویریده، ویروس‌های RNA دار دو رشته‌ای و خطی همراه با ژنوم‌های چند قسمتی هستند (حدود ۲۹kb-۱۶ در کل). این ویروس‌ها، ذراتی با تقارن بیست‌وجهی و قطر ۸۰-۶۰nm می‌سازند. رئوویرون‌ها، برخلاف تمامی سایر ویریون‌های بحث شده در اینجا پوشش ندارند و بنابراین به مواد پاک‌کننده غیرحساسند. ویروس انسانی منتقله از بندپایان در جنس‌های کلتی‌ویروس^۳ (زیرخانواده اسپینارثوویرینه)، اوربی‌ویروس^۵ (زیر خانواده سدورثوویرینه) و سیدورثوویروس^۶ (زیرخانواده سدورثوویرینه) یافت می‌شوند. کلتی‌ویروس‌های منتقله از بندپایان در ژنوم خود ۱۲ قسمت دارند. کلتی ویروس‌ها توسط انواع گوناگونی از کته به صورت مرحله گذر (و نه از راه تخمدانی) منتقل می‌شوند. بنابراین حفظ کلی چرخه انتقال ویروس نیازمند میزبان پستاندار ویرمیک که توسط گزش کته آلوده شده، می‌باشد. اوربی ویروس‌های منتقله از بندپایان در ژنوم خود ۱۰ قسمت دارند و توسط پشه یا کته ایکسودید منتقل می‌شوند در حالی که سیدورثوویروس‌ها در ژنوم خود ۱۲ قسمت دارند و تنها به وسیله پشه‌ها منتقل می‌شوند.

■ مارتلی‌ویرال‌ها: توگاویریده

اعضای خانواده توگاویریده، دارای ژنوم RNA مثبت و خطی

1- midges

2- Mononegavirales

3- Vesiculovirus

4- coltivirus

5- Orbivirus

6- Seadornavirus

اپیدمیولوژی

شیوع و گسترش ویروس‌های منتقل‌شونده از طریق بندپایان و جوندگان، باتوجه به نواحی زندگی مخازن و/یا ناقل این ویروس‌ها محدود می‌شود. در نتیجه، خاستگاه جغرافیایی یا سابقه مسافرت بیمار سرخ مهمی در تشخیص افتراقی است. جدول ۲-۲۰۹ حدود انتشار جغرافیایی اکثر عفونت‌های منتقل شده توسط بندپایان و جوندگان را نشان داده است. به بسیاری از این بیماری‌ها می‌توان چه در شرایط شهری و چه روستایی، مبتلا شد؛ این بیماری‌ها شامل تب زرد، دنگو یا بدون علامت هشدار (سابقاً تب دنگو)، دنگو شدید (سابقاً تب هموراژیک دنگو و سندرم شوک دنگو)، بیماری ویروس چیکونگونیا، HFRS ناشی از ویروس Seoul، تب پشه خاکی ناشی از ویروس‌های تب پشه خاکی ناپل و سیسیلی، و بیماری ویروس Oropouche می‌شود.

تشخیص

سابقه گزش توسط پشه، از اهمیت تشخیصی کمی در بیماران با شک به عفونت ویروسی، برخوردار است؛ سابقه گزش کنه از نظر تشخیصی مفیدتر است. تماس با جوندگان، گاهی بوسیله اشخاص آلوده با مامارناو ویروس یا اورتوهانتاویروس، گزارش می‌شود. با وجود اینکه گاهی اپیدمی‌ها، شواهد اپیدمیولوژیک و بالینی کافی را برای تشخیص فرضی فراهم می‌آورند، تشخیص آزمایشگاهی در هر فرد مبتلا مورد نیاز است. در بیشتر ویروس‌های منتقل‌شونده از بندپایان و جوندگان، نمونه‌های سرمی در فاز حاد (جمع‌آوری شده در طی ۳ یا ۴ روز اول شروع حمله)، حاوی ویروس بوده است. از دو نمونه سرمی (در فاز حاد و نقاهت - مترجم) برای نشان دادن افزایش تیتراژ آنتی‌بادی استفاده شده است. در نتیجه تلاش‌های وسیع به منظور ارائه تست‌های سریع برای شناسایی تب خون‌ریزی‌دهنده ویروسی (VHFS) روش‌هایی تحت عنوان شناسایی آنتی‌ژن از طریق سنجش immunosorbent وابسته به آنزیم (ELISA)، IgM-Capture ELISA و PCR^۱ مولتی‌پلکس بوجود آمده‌اند. این تست‌ها می‌توانند با استفاده از یک نمونه سرمی منفرد در طی چند ساعت تشخیص را مشخص کنند و به‌ویژه در موارد شدید، مفید هستند. آزمون‌های بسیار حساستر واکنش PCR رونویسی معکوس (RT-PCR) می‌تواند براساس نمونه‌های بدون آنتی‌ژن قابل شناسایی، موجب تشخیص بیماری شود و می‌تواند اطلاعات ژنتیکی مفیدی از عامل اتیولوژیک را نیز

فراهم آورد.

عفونت‌های اورتوهانتاویروسی با سایر عفونت‌های ویروسی مورد بحث در این فصل متفاوت است زیرا در این ویروس‌ها بیماری شدید و حاد حاصل یک روند ایمونوپاتولوژیک است؛ بیماران مبتلا در سرم خود دارای IgM هستند که پایه‌ای جهت انجام آزمون حساس و اختصاصی است. در زمان تشخیص، بیماران دچار انسفالیت معمولاً دچار ویرمی یا آنتی‌ژمی نیستند و معمولاً فاقد ویریون در مایع مغزی نخاعی (CSF) هستند. در این جا، ارزش آزمون‌های سرولوژیک برای شناسایی IgM و RT-PCR بالا است. استفاده از IgM Capture ELISA برای آزمایش همزمان سرم و CSF، گسترش می‌یابد. IgG ELISA یا سرولوژی کلاسیک در ارزیابی تماس‌های قبلی با ویروس‌ها مفید است. بسیاری از این ویروس‌ها در مناطقی با زیرساخت‌های طبی حداقلی در گردش هستند و گاهی ایجاد عفونت خفیف یا ساب کلینیکی می‌کنند.

سندرم‌های بیماری بالینی

طیف پاسخ‌های احتمالی انسان به عفونت به وسیله ویروس‌های منتقله از بندپایان و جوندگان، وسیع بوده و دانسته‌های ما از پیامدهای بیشتر این عفونت‌ها، محدود است. ممکن است در افراد آلوده شده توسط این ویروس‌ها هیچ نشانه‌ای از بیماری ایجاد نشود. اگر بیماری ویروسی شناسایی شود، معمولاً می‌توان آن را در یکی از پنج دسته‌ی کلی گروه‌بندی کرد: تب و میالژی، آرتریت و راش، انسفالیت و تب هموراژیک ویروسی (VHF) یا بیماری ریوی (جدول ۳-۲۰۹). اگرچه کشف بالینی مفیدی است ولی باید تشخیص داد که این گروه‌ها اغلب در طیف پیچیده بیماری ایجاد شده توسط ویروس‌های منتقله از راه بندپایان یا جوندگان، هم‌پوشانی دارند. در واقع، بیماری ایجاد شده توسط بسیاری از این ویروس‌ها اغلب به بهترین نحو از طریق شدیدترین فنوتیپ‌های بیماری که معمولاً شایع‌ترین تظاهر بیماری نمی‌باشند، شناخته می‌شوند. به عنوان مثال، عفونت با ویروس‌های West Nile و انسفالیت اسبی و نزوئلایی، به عنوان ویروس‌های انسفالیتی مورد بحث قرار گرفته‌اند، در حالی که در خلال اپیدمی‌ها بسیاری از بیماران با سندرم‌های بسیار خفیف‌تر تب دهنده مراجعه می‌کنند. به‌طور مشابه، ویروس تب Rift Valley، بیشتر به عنوان علتی برای VHF شناخته شده است،

AREA*	TYPE OF DISEASE*						
	ARENAVIRAL	BUNYAVIRAL	FLAVIVIRAL	ORTHOMYXOVIRAL	REOVIRAL	RHABDOVIRAL	TOGAVIRAL
Africa	Lassa fever; Lujovirus infection	Bangui, Batai, Bhanja, Bunyamwera, and Bwamba virus infections; Crimean-Congo hemorrhagic fever; Dugbe, Germiston, Ilesha virus infections; Nairobi sheep disease virus infection; Ngari, Nyando, and Pongola virus infections; Rift Valley fever; sandfly fever; Shokwe, Shuni, Tataguine virus infections	Alkhurma hemorrhagic fever; dengue without/with warning signs/severe dengue; Usutu, West Nile virus infections; yellow fever; Zika virus disease	Dhori, Quarantil, Thogoto virus infections	Lebombo, Orungo, Tribec virus infections	—	Chikungunya virus disease; o'nyong-nyong fever; Semliki Forest, Sindbis virus infections
Central Asia	—	Bhanja, Issyk-Kul virus infections; Crimean-Congo hemorrhagic fever; sandfly fever; Tahyna, Tamdy virus infections	Far Eastern tick-borne encephalitis; Karshi, Powassan, West Nile virus infections	Dhori virus infections	—	Isfahan virus infection	Sindbis virus infection
Eastern Asia	—	Crimean-Congo hemorrhagic fever; hemorrhagic fever with renal syndrome; sandfly fever; severe fever with thrombocytopenia syndrome; Tacheng tick virus 2 and Tamdy and Songling virus infections	Dengue without/with warning signs/severe dengue; Far Eastern tick-borne encephalitis; Japanese encephalitis; Kyasanur Forest disease	—	Banna virus infection	—	—
Southern Asia	—	Batai, Bhanja virus infections; Crimean-Congo hemorrhagic fever; hemorrhagic fever with renal syndrome; Nairobi sheep disease virus infection; sandfly fever	Dengue without/with warning signs/severe dengue; Japanese encephalitis; Kyasanur Forest disease; West Nile virus infection; Zika virus disease	Dhori, Quarantil, Thogoto virus infections	—	Chandipura, Isfahan virus infections	Chikungunya virus disease
South-Eastern Asia	—	Batai virus infection; hemorrhagic fever with renal syndrome	Dengue without/with warning signs/severe dengue; Japanese encephalitis; West Nile virus infection; Zika virus disease	—	—	—	Chikungunya virus disease
Western Asia	—	Batai, Bhanja virus infections; Crimean-Congo hemorrhagic fever; hemorrhagic fever with renal syndrome; sandfly fever; Tamdy virus infection	Alkhurma hemorrhagic fever; Central European tick-borne encephalitis; dengue without/with warning signs/severe dengue; West Nile virus infection	Dhori, Quarantil virus infections	—	—	Chikungunya virus disease
Latin/Central America and the Caribbean	Argentinian hemorrhagic fever; Bolivian hemorrhagic fever; "Brazilian hemorrhagic fever"; Chapare virus infection; lymphocytic choriomeningitis; Venezuelan hemorrhagic fever	Alenquer, Apeú, Bunyamwera, Cache Valley, Candirú, Caraparú, Catú, Chagres, Coclé, Echarate, Fort Sherman, Guamá, Guaroa virus infections; hantavirus pulmonary syndrome; Itaqui, Jucutiba, Madrid, Maguari, Maldonado, Marituba, Mayaro, Morumbi, Murutucú, Nepuyo, Oriboca virus infections; Oropouche virus disease; Ossa, Punta Toro, Restan, Serra Norte, Tacaluma, Trinidad, Wyeomyia, Xingu, Zungarococha virus infections	Dengue without/with warning signs/severe dengue; Rocio viral encephalitis; St. Louis encephalitis; yellow fever; Zika virus disease	—	—	Piry fever; vesicular stomatitis fever	Chikungunya virus disease; Madariaga, Mayaro, Mucambo, Tonate, Una virus infections; Venezuelan equine encephalitis

جدول ۲-۲۰۹. انتشار جغرافیایی بیماری‌های ویروسی ژئوتیک منتقله از راه بندپایان یا جوندگان (ادامه)

AREA*	TYPE OF DISEASE*						
	ARENNAVIRAL	BUNYAVIRAL	FLAVIVIRAL	ORTHOMYXOVIRAL	REOVIRAL	RHABDOVIRAL	TOGAVIRAL
Northern America	Lymphocytic choriomeningitis; Whitewater Arroyo virus infection	Avalon, Cache Valley virus infections; California encephalitis; hantavirus pulmonary syndrome; Heartland, Nipuyo, snowshoe hare virus infections	Dengue without/with warning signs/severe dengue; Powassan virus disease; St. Louis encephalitis; West Nile virus infection; Zika virus disease	Bourbon virus infection	Colorado tick fever; Salmon River virus infection	Vesicular stomatitis fever	Eastern equine encephalitis; Everglades virus infection; western equine encephalitis
Europe	Lymphocytic choriomeningitis	Adria, Avalon, Bhanja, Cristoli virus infections; California encephalitis; Crimean-Congo hemorrhagic fever; Erve virus infection; hemorrhagic fever with renal syndrome; Inkoo virus infection; sandfly fever; snowshoe hare, Tahyia, Uukuniemi virus infections	Central European tick-borne encephalitis; dengue without/with warning signs/severe dengue; Omsk hemorrhagic fever; Powassan, Usutu, West Nile virus infections	Dhori, Thogoto virus infections	Eyach, Kemerovo, Tribeč virus infections	—	Chikungunya virus disease; Sindbis virus infection
Oceania	—	Gan Gan, Trubanan virus infections	Dengue without/with warning signs/severe dengue; Edge Hill virus infection; Japanese encephalitis; Kokobera virus infection; Murray Valley encephalitis; Stratford, West Nile virus infections; Zika virus disease	—	—	—	Barmah Forest virus infection; Ross River disease; Sindbis virus infection

*Geographic names here and throughout the chapter are as recommended by the UN geoscheme (<https://unstats.un.org/unsd/methodology/m49/>). *Disease names according to the World Health Organization's International Classification of Diseases 11th revision (ICD-11, <https://icd.who.int/browse11/1-m/en/>). Quotation marks indicate common usage in the absence of ICD-11 recognition. Diseases not acknowledged by the ICD-11 are designated as "virus infection(s)."

نوع‌های ویروسی منتقله

بدون نشانه‌های هشدار»، «دانگ با علائم هشدار» و «دانگ شدید» جهت توصیف همان طیف و تقویت مدیریت بالینی و گزارش موردی را توصیه کرد. متأسفانه بیشتر جزئیات بیماری‌های ویروسی منتقله از بندپایان و جوندگان تحت نظارت امکانات پزشکی پیشرفته، مطالعه نشده‌اند و بنابراین اطلاعات در دسترس ممکن است ناکامل یا دارای خطا باشد. اغلب تفسیر داده‌های توزیع جغرافیایی مشکل است: مقالات اغلب در مورد این که داده‌ها مربوط به توزیع یک ویروس خاص است یا مناطقی که بیماری انسانی در آن مشاهده شده، شفاف نیستند. به علاوه نامگذاری ویروس‌ها و بیماری‌های ویروسی طی دهه‌ها چندین بار عوض شده است. در این جا نام ویروس‌ها و تاکسون‌ها براساس آخرین گزارش کمیته بین‌المللی طبقه‌بندی ویروس‌ها و نام بیماری‌ها اکثراً مطابق ویرایش ۱۱ طبقه‌بندی بین‌المللی بیماری‌ها (ICD11) از WHO بیان شده است. زمانی که برای شفاف‌سازی یا منبع تاریخی نیاز باشد، سایر نامگذاری‌ها به طور خاص شناسایی خواهد شد. در پرتو این رویکرد سندرمی، خواننده باید آگاه باشد که تظاهرات بالینی متغیر ویروس‌های خاص ممکن است در چند بخش گرفته شود.

ولی تعداد حملات بیماری^۱ برای بیماری تب‌دار، بسیار بیشتر است و انسفالیت و کوری هم گهگاه رخ می‌دهد. ویروس کوریومنتزیت لنفوسیتی به‌عنوان عامل تب و میالژی طبقه‌بندی شده، چون این سندرم شایع‌ترین تظاهر این بیماری است. حتی زمانی که درگیری سیستم عصبی مرکزی (CNS) طی عفونت با این ویروس اتفاق می‌افتد، تظاهرات عصبی معمولاً خفیف است و تب و میالژی قبل از آن ظاهر می‌شود. با این حال، این ویروس ممکن است باعث میکروسفالی جنین نیز گردد. هم‌پوشانی بین گروه‌های سندرمی با نامگذاری در حال تکامل حول طبقه‌بندی آنها، پیچیده‌تر می‌گردد. به عنوان مثال عفونت با هر نوع ویروس دانگ (۱، ۲، ۳ یا ۴) به‌عنوان عامل ایجاد تب و میالژی تلقی می‌شود، زیرا این سندرم (که قبلاً تب‌دانگ نامیده می‌شد) تاکنون شایع‌ترین تظاهر جهانی بیماری است. با این حال تظاهرات شدید عفونت ویروس دانگ دارای پاتوژنز پیچیده‌ای است: طبقه‌بندی تاریخی بیماری به عنوان «تب هموراژیک دانگ» شامل زیرگروهی از بیماران با «سندرم شوک دانگ» می‌شود که در نواحی خاصی از جهان پیامد ویژه‌ای برای جمعیت‌های اطفال می‌باشد. پیچیده‌تر کردن این هم‌پوشانی بابازنگری اخیر سازمان بهداشت جهانی در مورد طبقه‌بندی بیماری است که توصیف کمتر ولی کاربرد عملگراتری از «دانگ

۱. آرتريت و بثورات

آرتريت يکي از علائم شايع در چندين بيماري ويروسي نظير هپاتيت B، پاروويروس B19 و سرخجه است؛ آرتريت هم‌چنين گاهي همراه عفونت‌هاي ايجاد شده با آدنوويريدها، انتروويروس‌ها، هرپس‌ويريدها يا ويروس اوريون ديده مي‌شود. دو ارتـوـبـونيـاويـروس (ويـروس GanGan و ويـروس Trubanaman) و فلاوي‌ويروس ويروس Kokobera با موارد منفرد بيماري پلي‌آرتريتي مرتبط شده‌اند. آلفاويروس‌هاي منتقله توسط بندپايان نيز به عنوان عوامل شايع ايجاد آرتريت مطرح هستند. آلفاويروس‌ها معمولاً موجب پيدايش بيماري‌هاي حاد تب‌دار همراه با بثورات ماکولوپاپولر مي‌شوند. درگيري روماتيسمي شامل آرتراي‌زي به تنهائي، تورم اطراف مفصل و (با شيوع کمتر) افيوژن مفصلي است. اکثر عفونت‌هاي آلفاويروسي در کودکان نسبت به بالغين شدت و تظاهرات مفصلي کم‌تري دارند. اين بيماري‌ها در آب و هواي معتدل بيماري تابستاني هستند. هيچ درمان خاص يا واکسن تأييدشده‌اي وجود ندارد. مهم‌ترين آلفاويروس‌هاي ايجادکننده‌ي آرتريت عبارت‌اند از: عفونت با ويروس جنگل Barmah، بيماري ويروس چيکونگونيا، بيماري رودخانه‌ي Ross و عفونت با ويروس Sindbis. ظهور عفونت ويروس زيکا نيز مورد علاقه است. موارد قابل توجه از نظر تاريخي ولي با اهميت کمتر ويروس‌هايي هستند که باعث ايجاد موارد ايزوله يا اپيدمي شده‌اند: در سال‌هاي ۱۹۶۱ - ۱۹۵۹ يک اپيدمي بزرگ (در بيش از ۲ ميليون نفر) توسط ويروس O'nyong nyong (عامل تب O'nyong nyong) ايجاد شد که ايزوله بود. در گذشته، ويروس‌هاي Mayaro، جنگل Semliki و Una موجب ابتلاي موارد ايزوله يا اپيدمي‌هاي محدود با فراواني اندک (۳۰ تا چند صد مورد ابتلا در سال) شده‌اند. نشانه‌ها و علائم عفونت با اين ويروس‌ها اغلب با موارد مشاهده شده در بيماري ويروس چيکونگونيا مشابه است.

albopictus) به عنوان ناقل اصلي ويروس چيکونگونيا طي اپيدمي‌ها شناخته شد. بين سال‌هاي ۲۰۱۳ و ۲۰۱۴ چند هزار عفونت با ويروس چيکونگونيا (با ۹۰۰/۰۰۰ مورد مشکوک) از جزاير کارائيب گزارش شده است. اين ويروس به وسيله‌ي مسافران از کارائيب به ايتاليا، فرانسه و آمريکا وارد شده است. ويروس چيکونگونيا تهديدي براي آمريکا است زيرا پشه‌هاي ناقل مناسب در ايالت‌هاي جنوبي وجود دارند.

بيماري اغلب در بالغين رخ مي‌دهد که تابلوي خطرناکي هم مي‌تواند داشته باشد. بيماري پس از يک دورهٔ نهفتگي ۲ تا ۱۰ روزه به‌صورت ناگهاني بروز مي‌کند. تب (اغلب شديد) و با الگوي دوره‌اي^۱ و آرتراي‌زي شديد همراه با لرز و علائم و نشانه‌هاي سرشتي مثل سردرد، فتوفوبي، پرخوني ملتحمه، بي‌اشتهائي، تهوع و درد شکمي ديده مي‌شود. پلي‌آرتريت مهاجر اصولاً مفاصل کوچک را درگير مي‌کند مثل مفاصل کوچک دست، مچ‌ها، قوزک‌ها و پاها ولي درگيري مفاصل بزرگتر ممکن است رخ دهد. ممکن است بثورات مصادف با آغاز بيماري يا چند روز مانده به شروع بيماري ظاهر شود. ظهور بثورات معمولاً مصادف با کاهش تب است که معمولاً در حوالی روزهاي ۲ تا ۳ بيماري پديد مي‌آيد. بثورات بر روی تنه و اندام‌ها با شدت بيش‌تري ديده مي‌شود و ممکن است پوسته پوسته شود. خردسالان نشانه‌هاي خفيف‌تري دارند و در نتيجه کمتر بستري مي‌شوند. هم‌چنين کودکان اغلب به جای راش ماکولوپاپولر يا پتشيائي، راش تاولي دارند. انتقال از مادر به جنين گزارش شده است و در بعضي از موارد منجر به مرگ جنيني شده است. بهبودي در عرض چند هفته رخ مي‌دهد و قسمت عمده‌اي از بيماران ميانسال تا مسن‌تر دچار سندرم‌هاي آرتراي‌زي يا آرتريت مزمن (معمولاً همان مفاصل را درگير مي‌کند) مي‌گردند که ممکن است ناتوان‌کننده باشد. اين پايداري علايم و نشانه‌ها ممکن است خصوصاً در بيماراني که تست آنها براي آنتی‌ژن لکوسيت انساني زير نوع B27 (HLA-B27) مثبت است، شايع باشد. علاوه بر آرتريت، گهگاه پتشي ديده مي‌شود و خونريزي از بيني ناشايع نيست ولي اين ويروس نبايد به عنوان عامل VHF در نظر گرفته شود. تعداد کمی از بيماران لکوپني پيدا مي‌کنند. سطوح اسپاراتات آمينوترانسفراز (AST) و پروتئين واکنشي C (CRP) افزايش دارد که همراه با کاهش مختصر شمارش پلاکتی است. درمان بيماري ناشی از ويروس چيکونگونيا برپايه داروهاي ضدالتهابي غير

بيماري ناشی از ويروس چيکونگونيا بيماري ناشی از ويروس چيکونگونيا در مناطق روستايي آفريقا آندمیک است و اپيدمي‌هاي متناوب در شهرهاي کوچک و بزرگ آفريقا و آسيا اتفاق مي‌افتد. پشه‌هاي تب زرد (*Aedes aegypti*) ناقلين متداول بيماري در مناطق شهري هستند. در سال ۲۰۰۴ يک اپيدمي وسيع در مناطق اقيانوس هند (به خصوص در جزاير Mauritius, Reunion) آغاز شد و به احتمال بسيار زياد آن اپيدمي توسط مسافران پخش شده بود. پشه ببر آسيابي (*Aedes*

جدول ۳-۲۰. سندرم‌های بالینی که توسط ویروس‌های زئونوتیک منتقله از بندپایان یا جوندگان ایجاد می‌شوند

SYNDROME	VIRUS
Arthritis and rash (A/R)	<i>Reoviridae</i> : Kokobera and Zika viruses <i>Peribunyaviridae</i> : Gan Gan and Trubanaman viruses <i>Togaviridae</i> : Barmah Forest, chikungunya, Mayaro, o'nyong-nyong, Ross River, Semliki Forest, and Sindbis viruses
Encephalitis (E)	<i>Arenaviridae</i> : lymphocytic choriomeningitis and Whitewater Arroyo viruses <i>Reoviridae</i> : Japanese encephalitis, Karshi, Murray Valley encephalitis, Powassan, Rocio, St. Louis encephalitis, tick-borne encephalitis, Usutu, and West Nile viruses <i>Orthomyxoviridae</i> : Dhori and Togoto viruses <i>Peribunyaviridae</i> : California encephalitis, Crstoli, Inkoo, Jamestown Canyon, La Crosse, Lumbo, snowshoe hare, Shuni, and Tahyña viruses <i>Phenuiridae</i> : Adria, Bhanja, Chios, Rift Valley fever, Tácheng tick virus 2, and Toscana viruses <i>Reoviridae</i> : Banna, Colorado tick fever, Eyach, Kemerovo, Orungo, and Salmon River viruses <i>Rhabdoviridae</i> : Chandipura virus <i>Togaviridae</i> : eastern equine encephalitis, Everglades, Madariaga, Mucambo, Tonate, Venezuelan equine encephalitis, and western equine encephalitis viruses
Fever and myalgia (F/M)	<i>Arenaviridae</i> : Lassa and lymphocytic choriomeningitis viruses <i>Bunyavirales</i> (unclassified): Bangui virus <i>Reoviridae</i> : dengue 1-4, Edge Hill, Karshi, tick-borne encephalitis, Stratford, and Zika viruses <i>Hantaviridae</i> : Choclo virus <i>Neiroviridae</i> : Dugbe, Issyk-Kul, Nairobi sheep disease, Söngling, Tamdy viruses <i>Orthomyxoviridae</i> : Bourbon, Dhori, and Togoto viruses <i>Peribunyaviridae</i> : Apeú, Batai, Bunyamwera, Bwamba, Cache Valley, California encephalitis, Caraparú, Catú, Fort Sherman, Germiston, Guamá, Guaroa, Ilesha, Inkoo, Iquitos, Itaqui, Jamestown Canyon, La Crosse, Lumbo, Madrid, Maguari, Marituba, Nepuyo, Ngari, Nyando, Oriboca, Oropouche, Ossa, Pongola, Restan, Shokwe, snowshoe hare, Tacaiuma, Tahyña, Tataguine, Wyemyia, Xingu, and Zungarococha viruses <i>Phenuiridae</i> : Alenquer, Bhanja, Candirú, Chagres, Echarate, Heartland, Maldonado, Morumbi, Punta Toro, Rift Valley fever, sandfly fever Cyprus, sandfly fever Ethiopia, sandfly fever Naples, sandfly fever Sicilian, sandfly fever Turkey, Serra Norte, severe fever with thrombocytopenia syndrome, Toscana, and Uukuniemi viruses <i>Reoviridae</i> : Colorado tick fever, Eyach, Kemerovo, Labombo, Orungo, Salmon River, and Tribeč viruses <i>Rhabdoviridae</i> : Chandipura, Isfahan, Piry, vesicular stomatitis Indiana, and vesicular stomatitis New Jersey viruses <i>Togaviridae</i> : Everglades, Madariaga, Mucambo, Tonate, Una, and Venezuelan equine encephalitis viruses
Pulmonary disease (P)	<i>Hantaviridae</i> : Anajatuba, Andes, Araucana, bayou, Bermejo, Black Creek Canal, Blue River, Caño Delgadito, Castelo dos Sonhos, Catacamas, Choclo, Jujutiba, Laguna Negra, Lechiguanas, Maciel, Monongahela, New York, Orán, Paranoá, Pergamino, Puumala, Rio Mamoré, Sin Nombre, Tula, and Tunari viruses
Viral hemorrhagic fever (VHF)	<i>Arenaviridae</i> : Chapare, Guanarito, Junin, Lassa, Lujo, lymphocytic choriomeningitis, Machupo, and Sabiá viruses <i>Hantaviridae</i> : Amur, Dobrava, göu, Hantaan, Kurkino, Muju, Puumala, Saaremaa, Seoul, Sochi, and Tula viruses <i>Neiroviridae</i> : Crimean-Congo hemorrhagic fever virus <i>Peribunyaviridae</i> : Ilesha and Ngari viruses <i>Phenuiridae</i> : Rift Valley fever and severe fever with thrombocytopenia syndrome viruses <i>Reoviridae</i> : Alkhurma hemorrhagic fever, dengue 1-4, Kyasanur Forest disease, Omsk hemorrhagic fever, tick-borne encephalitis, and yellow fever viruses

۲۰۱۴ تا ۲۰۱۵، بیش از ۱۰۰۰۰ مورد در استرالیا گزارش شدند. ویروس رودخانه راس به طور غالب توسط *Aedes vigilax* منتقل می‌شود. احتمالاً والابی‌ها (نوعی کانگوروی کوچک) و جوندگان، میزبانان مهره‌دار اصلی هستند. عفونت با ویروس جنگل بارمه از اوایل دهه ۱۹۹۰ در حال افزایش بوده است. برای مثال، بین سال‌های ۱۹۹۱ تا ۲۰۱۱، ۲۱/۸۱۵ مورد در استرالیا ثبت شده است و اطلاعات جدید اشاره می‌کنند که بیماری در پاپوآ گینه نو نیز رخ می‌دهد. این ویروس توسط پشه‌های *Culex* و *Aedes* منتقل شده و از پشه‌های کوچک^۱ نیز جدا شده است. میزبان مهره‌دار هنوز شناسایی نشده است ولی مطالعات سرولوژیک

استروئیدی و گاهی کلروکین برای آرتریت مقاوم به درمان است.

عفونت با ویروس جنگل Barmah و بیماری رودخانه Ross ویروس جنگل بارمه و ویروس رودخانه راس بیماری‌هایی ایجاد می‌کنند که صرفاً از نظر بالینی غیرقابل افتراق از هم هستند (به همین علت قبلاً به هر دو پلی‌آرتریت اپیدمیک اطلاق می‌شد). ویروس رودخانه راس موجب اپیدمی‌هایی از بیماری بعد از شروع قرن بیستم در استرالیا، گینه نو و پاسیفیک جنوبی شده است. انتشار ویروس در جزایر اقیانوس آرام در فاصله ۱۹۷۹ تا ۱۹۸۰ موجب بیش از ۵۰۰ هزار مورد بیماری شد. بین سال‌های ۱۹۹۱ تا ۲۰۱۱، ویروس رودخانه‌ی راس سبب ۹۲/۵۵۹ مورد عفونت یا بیماری در مناطق روستایی و حاشیه شهری استرالیا شد. از

1 - biting midge

کننده کامل شدند ولی واکسن کاندید هنوز برای بازار تولید نشده است. NSAIDها نظیر ناپروکسن یا استیل سالیسیلیک اسید برای درمان مؤثر هستند.

عفونت با ویروس سیندبیس^۲ و ویروس سیندبیس
توسط پشه‌های آلوده به پرندگان منتقل می‌شود. عفونت‌های گونه‌های اروپای شمالی یا آفریقای جنوبی این ویروس در محیط‌های روستایی خصوصاً محتمل هستند. پس از دوره نهفتگی کمتر از یک هفته، این بیماری با بثورات و آرتراژی آغاز می‌شود. نشانه‌های سرشتی چندان مشخص نیست، و تب نیز خفیف بوده یا اصلاً وجود ندارد. بثورات که تقریباً یک هفته طول می‌کشد از تنه شروع و به اندام‌ها انتشار می‌یابد و از ماکول به پاپول که اغلب هم وزیکولر می‌شوند، تغییر شکل می‌یابند. آرتريت این بیماری به صورت چند مفصلی، مهاجر و ناتوان‌کننده است که در عرض چند روز مرحله حاد آن برطرف می‌شود. مچ‌های دست، زانوها، مفاصل بندانگشتی، مچ پاها، آرنج‌ها و تاحد کمتری مفاصل پروگزیمال و محوری درگیر می‌شوند. پایداری دردهای مفصلی و گهگاه آرتريت یک مشکل اساسی محسوب می‌شود و ممکن است ماه‌ها یا حتی سال‌ها بدون ایجاد بدشکلی، باقی بماند.

بیماری ویروس زیکا و ویروس زیکا یک پاتوژن در حال گسترش است که توسط پشه‌های *Aedes* بین پریمات‌های غیرانسان و انسان‌ها منتقل می‌شود. ویروس در سال ۱۹۴۷ در میمون رزوس (ماکا-مولاتا) و پشه‌های آئدس آفریکانوس در جنگل زیکا کشف شد که آن زمان پادشاهی انگلیسی اوگاندا بود. عفونت انسانی ویروس زیکا نخستین بار طی همه‌گیری تب زرد در ۱۹۵۴ در نیجریه ثبت شد و پس از آن در آسیای جنوبی و جنوب شرقی نیز شناسایی شد. قبل از سال ۲۰۰۷، تنها ۱۴ مورد تشخیص داده شده بالینی بیماری ویروس زیکا گزارش شده بود. در سال‌های اخیر تعداد گزارش‌های عفونت‌های ویروس زیکا به صورت پیوسته و سریع افزایش یافته است و شیوع‌هایی وسیع اما عموماً خفیف از همه‌گیری بیماری در جزیره Yap، میکرونزی (۲۰۰۷)، کامبوج (۲۰۱۰)، فیلیپین (۲۰۱۲) و پلینزی فرانسوی (۲۰۱۴ - ۲۰۱۳) دیده شده است. تهاجم به دنیای جدید نخستین بار در سال ۲۰۱۴ در جزیره

اسب و صاریخ^۱ را به عنوان میزبان پیشنهاد کرده است. حدود ۷۵-۵۵٪ از عفونت‌های انسانی با ویروس رودخانه راس و ویروس جنگل بارمه، بدون علامت بوده‌اند؛ با این حال، این بیماری‌های ویروسی می‌توانند ناتوان‌کننده باشند. دوره نهفتگی بیماری بین ۷ تا ۹ روز است و بروز بیماری ناگهانی است و با درد مفصلی قرینه و ناتوان‌کننده آغاز می‌شود. بثورات ماکولوپاپولر منتشر و بدون خارش (که در عفونت ویروس جنگل بارمه شایع‌تر است)، عموماً همزمان یا مدت کوتاهی بعد از آن ظاهر می‌شود، ولی در بعضی موارد راش می‌تواند چند روز پیش از درد مفصلی ایجاد شود. نشانه‌های سرشتی نظیر تب خفیف، ضعف، میالژی، سردرد و تهوع چندان برجسته نیست یا در خیلی موارد وجود ندارد. بیشتر بیماران برای دوره‌های قابل ملاحظه (بیشتر یا مساوی ۶ ماه) دچار درگیری مفصلی ناتوان‌کننده می‌شوند که در خوابیدن، راه رفتن و مشت کردن دست‌های بیمار ایجاد اشکال می‌نمایند. مفاصل مچ دست، مچ پا، متاکارپوفالانژیال، اینترفالانژیال و زانو اغلب درگیر هستند با این وجود انگشتان پا، شانه‌ها و آرنج‌ها نیز ممکن است مبتلا شوند. تورم اطراف مفصلی و تنوسینوویت شایع است و یک سوم بیماران آرتريت واقعی دارند (در بیماری رودخانه راس شایع‌تر است). میالژی و سفتی گردن ممکن است دردهای مفصلی را همراهی کنند. فقط نیمی از همه بیماران مبتلا به آرتريت می‌توانند در عرض ۴ هفته به سطح عادی فعالیت‌های خود بازگردند و ۱۰٪ همچنان تا بعد از ۳ ماه نیز باید فعالیت خود را محدود نمایند. بیماران گهگاه به مدت ۱ تا ۳ سال علامتدار باقی می‌مانند ولی گرفتاری مفصلی پیشرونده‌ای ندارند.

نتایج ارزیابی آزمایشگاهی بالینی در هر دو عفونت طبیعی یا متغیر است. تست‌های فاکتور روماتوئید و آنتی‌بادی ضد هسته‌ای (ANA) منفی است و سرعت رسوب گلوبول‌های قرمز (ESR) به‌طور حاد افزایش دارد. شمارش سلول‌های تک هسته‌ای مایع مفصلی ۱۰۰۰ تا ۶۰,۰۰۰ در هر میکرولیتر است و آنتی‌ژن ویروس در ماکروفاژها قابل شناسایی است. آنتی‌بادی‌های IgM در تشخیص این عفونت با ارزش است، اگرچه گاهی چنین آنتی‌بادی‌هایی تا سال‌ها باقی می‌مانند. جداسازی ویروس از خون پس از تلقیح پشه یا رشد ویروس در کشت سلولی در مراحل اولیه این بیماری امکان‌پذیر است. به دلیل اهمیت اقتصادی فراوان مربوط به بروز اپیدمی‌های سالانه در استرالیا یک واکسن غیرفعال شده برای ویروس رودخانه راس در حال توسعه است؛ کارآزمایی‌های فاز ۳ در سال ۲۰۱۵ با نتایج امیدوار

پری‌بونیوپریده، فلاوی ویریده، رابدوویریده و توگاویریده هستند. البته موارد منفرد از سایر خانواده‌ها نظیر ویروس Dhori و توگوتو ویروس (ارتومیکسوویریده) و نیز ویروس Banna^۱ (رتوویریده) نیز باعث ایجاد موارد ایزوله انسفالیت شده‌اند. انسفالیت آربوویروسی یک بیماری فصلی است که بیشتر در ماه‌های گرم سال اتفاق می‌افتد. میزان بروز آن براساس زمان و مکان و فاکتورهای اکولوژیک است. این ویروس‌ها به میزان قابل توجهی از نظر نسبت بیمار به عفونت (نسبت عفونت بالینی به عفونت تحت بالینی)، میزان مرگ‌ومیر و عوارض باقیمانده باهم متفاوت‌اند. انسان‌ها تقویت‌کننده‌های مهم این ویروس‌ها نیستند.

تمامی موارد انسفالیت ویروسی مورد بحث در این فصل دارای یک بیماری‌زایی مشابه شناخته شده هستند. یک بندپای آلوده خون انسان را می‌مکد و بنابراین عفونت آغاز می‌گردد. تصور می‌شود که آغاز دورهٔ ویرمی، از سیستم لنفاوی شروع شود. ویرمی منجر به ورود چند کانونی به CNS می‌شود که احتمالاً از طریق آلودگی نوروایتلیوم عصب بویایی به علت هدایت و عبور از راه صفحهٔ غربالی؛ یا ورود با ماکروفاژهای آلوده مثل یک آسب تروچان؛ یا از طریق آلودگی مویرگ‌های مغزی اتفاق می‌افتد. در طی مرحلهٔ ویرمی، ممکن است بیماری خفیف باشد، یا اصلاً قابل تشخیص نباشد، مگر در مورد انسفالیت ناشی از فلاوی ویروس منتقله از کنه، که با تب واضح و ناخوشی سیستمیک همراه است.

بخشی از ضایعات CNS ناشی از عفونت نورونی مستقیم و آسیب به دنبال آن است و بخش دیگر به دلیل وجود ادم، التهاب و سایر اثرات غیرمستقیم است. تصویر پاتولوژیک معمول انسفالیت آربوویروسی یکی از موارد زیر می‌باشد: نکروز کانونی نورون‌ها، دنول‌های التهابی گلیال و تجمع لنفوسیتی اطراف عروق. نواحی درگیر، پدیده «خون‌رسانی فراوان»^۱ همراه جریان خون طبیعی یا افزایش یافته و کاهش مصرف اکسیژن را نشان می‌دهند. به طور معمول، بیمار علائم غیراختصاصی و اولیهٔ زیر را نشان می‌دهد: تب، درد شکمی، گلودرد و نشانه‌های تنفسی. بعد از آن، سردرد، نشانه‌های مننژی، فتوفوبی و استفراغ به سرعت پدید می‌آیند. شدت عفونت انسانی از نبود علائم و نشانه‌ها تا سردرد همراه تب تا مننژیت آسپتیک و نهایتاً انسفالیت کامل متغیر است. نسبت و شدت این تظاهرات برحسب

ایستر در شیلی و ۲۰۱۵ در برزیل دیده شد. حدود ۴۴۰/۰۰۰ تا ۱/۳ میلیون مورد تا پایان سال ۲۰۱۵ در برزیل رخ داده است. در پایان می ۲۰۱۷، عفونت ویروس زیکا در ۵ قاره و ۸۵ کشور - شامل مکزیک و ایالات متحده - ثبت شده بود. در آغاز ۲۰۱۸، فعالیت جهانی ویروس زیکا به دلایل ناشناخته به سرعت افت پیدا کرد.

تحلیل فیلوژنتیک تمام ایزوله‌های موجود ویروس زیکای آفریقایی نشان دهنده دو clade بود که از نظر جغرافیایی هم‌پوشانی داشتند (آفریقایی شرقی و غربی). یک راسته آسیایی، که با ویروس‌های جمع شده از پشه‌های به دام افتاده در خانه‌های مالزی مشخص می‌شد، نخستین بار در سال ۱۹۶۹ گزارش شد. تمام ایزوله‌های ویروس زیکا که سبب موارد ابتلای انسانی خارج از آفریقا می‌شوند، به این راسته آسیایی برمی‌گردند. عفونت‌های انسانی معمولاً بدون علامت یا خوش‌خیم بوده و به خودی خود بهبود می‌یابند و در اکثر موارد با دانگ‌با/یا بدون علائم هشدار انفلوانزا اشتباه گرفته می‌شوند. بیماری ویروس زیکا به صورت تبییک با تب خفیف، سردرد و خستگی مشخص می‌شود. بثورات ماکولوپاپولر خارش‌دار، التهاب ملتحمه غیر چرکی، درد عضلانی و آرترالژی معمولاً این تظاهرات را همراهی کرده یا پس از آنها رخ می‌دهند. استفراغ، وجود خود در اسپرم و اختلال شنوایی علامت‌های بالینی نسبتاً رایج هستند. در موارد شدید، عفونت ویروس زیکا با عوارض جدی مانند سندرم گیلن‌باره یا میکروسفالی جنینی پس از انتقال مادرزادی همراه است. دیگر عوارض نورولوژیک عفونت ویروس زیکا عبارت‌اند از: انسفالیت، مننگوانسفالیت، میلیت عرضی، نوروپاتی‌های محیطی، رتینوپاتی و نقایص مادرزادی نورولوژیک. گرچه بیشتر موارد ویروس زیکای انسانی پس از گزش پشه‌های ماده آلوده رخ می‌دهد، ممکن است انتقال پری‌ناتال یا از طریق تماس هموسکچوال یا هتروسکچوال با فرد آلوده، شیردهی یا تزریق فرآورده‌های خونی هم رخ دهد. به‌ویژه، حضور ویروسی در بیضه‌ها - که می‌تواند تا حداقل ۱۶۰ روز طول بکشد - نگران‌کننده است، زیرا انتقال جنسی ویروس ممکن است در آن بازه زمانی رخ دهد. متأسفانه درمان‌های ضدویروسی (درمان‌کننده یا پیشگیرانه) و واکسن‌های مجاز بر علیه ویروس زیکا هنوز موجود نیستند.

■ انسفالیت

ویروس‌های اصلی عامل انسفالیت در خانواده‌های

ویروس آلوده کننده متفاوت است. درگیری ساختمان‌های عمقی‌تر مغز ممکن است به صورت خستگی، خواب آلودگی و اختلال ذهنی (که با ارزیابی وضعیت ذهنی مشخص می‌شود) قابل شناسایی باشد. بیماران شدیداً ناخوش آشکارا عدم اوریاتاسیون دارند و ممکن است دچار کما هم گردند. ترمور، فقدان رفلکس‌های شکمی، فلج اعصاب جمجمه‌ای، همی‌پارزی، مونوپارزی، بلع مشکل، سندرم Limb-girdle و نشانه‌های لوب فرونتال همگی شایع هستند. ایجاد اختلالات اعصاب نخاعی و اعصاب حرکتی به دنبال ویروس‌های آنسفالیت نیل غربی و ژاپنی ثبت شده است. تشنج و علائم موضعی ممکن است در جریان بیماری یا اوایل بیماری ظاهر شوند. بعضی بیماران همراه یک تب ناگهانی، تشنج و سایر نشانه‌های درگیری CNS مراجعه می‌کنند. آنسفالیت حاد معمولاً از چند روز تا ۲ تا ۳ هفته طول می‌کشد. ممکن است عفونت کشنده باشد یا بهبودی ممکن است آرام صورت بگیرد (و برای بازگشت به حداکثر کارکرد به هفته‌ها یا ماه‌ها وقت نیاز باشد) یا بهبودی (با باقی ماندن نقایص بلندمدت) ناکامل باشد. شکایات شایع در طی بهبودی عبارت‌اند از: اشکال در تمرکز، خستگی، لرزش و تغییرات شخصیتی.

تشخیص آنسفالیت آربوویروسی به ارزیابی دقیق بیمار تبار مبتلا به بیماری CNS و انجام مطالعات آزمایشگاهی جهت شناسایی اتیولوژی ویروسی، بستگی دارد. پزشکان باید: ۱- درمان تجربی با آسیکلوویر برای منگوانسفالیت هریس ویروسی و درمان آنتی‌بیوتیکی برای مننژیت باکتریایی را تا آماده شدن نتایج آزمایشات در نظر بگیرند؛ ۲- مسمومیت و علل انکولوژیک یا متابولیک، شامل سندرم‌های پارانتیوپلاستیک، هایپرآمونمی، نارسایی کبد و آنسفالیت ناشی از مواد ضد گیرنده NMDA را رد کنند؛ و ۳- آبه مغزی یا سکتة مغزی را رد کنند. لپتوسپیروز، نوروسیفلیس، بیماری لایم، بیماری خراش گربه^۱ و آنسفالیت‌های جدیدتر ویروسی (مثل عفونت ویروسی نیپا^۲) هم اگر از نظر اپیدمیولوژیک مرتبط هستند، باید مورد توجه قرار گیرند. بررسی CSF معمولاً یک افزایش خفیف شمارش لکوسیت (در حد ده‌ها یا صدها عدد یا شاید چند هزار) را نشان می‌دهد. در اوایل فرآیند، نسبت قابل توجهی از این لکوسیت‌ها ممکن است لکوسیت‌های چند هسته‌ای باشند ولی در ادامه معمولاً برتری با سلول‌های تک هسته‌ای است. قند CSF معمولاً در حد طبیعی است. موارد استثنایی برای این الگوی یافته‌ها وجود دارد: به عنوان مثال در آنسفالیت اسبی شرقی، در

طی ۷۲ ساعت اول بیماری برتری می‌تواند با لکوسیت‌های چند هسته‌ای باشد و احتمال کاهش گلوکز CSF^۳ هم وجود دارد. در کوریومننژیت لنفوسیتی شمارش لنفوسیتی تا چند هزار تا هم می‌تواند باشد و غلظت گلوکز هم ممکن است کاهش یابد. پاسخ ایمنی هومورال معمولاً در زمان بروز بیماری یا نزدیک به شروع آن قابل شناسایی است. سرم (فاز حاد یا فاز نقاهت) و CSF هر دو باید از نظر آنتی‌بادی‌های IgM بررسی شوند و ویروس باید از طریق آزمایش خنثی‌سازی کاهش - پلاک^۴ و / یا RT-PCR کشف شوند. غالباً ویروس را نمی‌توان از خون یا CSF جدا کرد، با این وجود ویروس آنسفالیت ژاپنی در موارد شدید بیماری از CSF بدست آمده است. بررسی RT-PCR ممکن است نتایج مثبتی را به ارمغان آورد. با وجود اینکه انتشار ویروس در مغز ممکن است به شکل کانونی باشد، آنتی‌ژن ویروسی در بافت مغزی ارائه می‌شود. معمولاً الکتروانسفالوگرافی اختلالات منتشر را نشان می‌دهد و مستقیماً مفید نیست.

مطالعات تصویربرداری طبی هنوز در حال تکامل هستند. سی‌تی‌اسکن و MRI در این بیماران ممکن است طبیعی باشد به جز در موارد وجود شواهدی از ضایعات قلی یا گاه‌آدم منتشر. تصویربرداری عموماً غیراختصاصی است و در اکثر بیماران ضایعات پاتوگنومونیک دیده نمی‌شود، ولی می‌توان از آن برای رد علل دیگر بیماری استفاده کرد. به یاد داشتن این نکته حائز اهمیت است که نتایج تصویربرداری در مراحل اولیه می‌تواند منفی باشد، ولی در ادامه روند بیماری ممکن است ضایعاتی را شناسایی کند. برای مثال، آنسفالیت اسبی شرقی (اختلالات کانونی) و آنسفالیت ژاپنی شدید (ضایعات تالاموسی دوطرفه هموراژیک) منجر به اختلالاتی می‌گردند که توسط تصویربرداری طبی قابل تشخیص هستند.

بیماران کمایی ممکن است نیازمند مدیریت افزایش فشار داخل جمجمه‌ای، ترشح نابجای هورمون آنتی‌دیورتیک، نارسایی تنفسی یا تشنج باشند. هیچ درمان اختصاصی برای چنین آنسفالیت‌های ویروسی وجود ندارد. تنها روش‌های عملی پیشگیری‌کننده، برخورد با ناقلین و حفاظت شخصی علیه بندپایان منتقل‌کننده ویروس است. در آنسفالیت ژاپنی یا آنسفالیت اروپای مرکزی / خاور دور منتقل شونده به وسیله‌ی کنه، انجام واکسیناسیون در موارد خاص توصیه می‌شود (به

1- cat-scratch

2- Nipah

3- hypoglycorrachia

4- plaque - reduction neutralization assay

بخش‌های مربوطه در قسمت‌های بعد توجه کنید).

فلاوی ویریدها مهمترین فلاوی ویروس‌های ایجادکننده انسفالیت عبارت‌اند از: انسفالیت اروپای مرکزی / خاور دور منتقله از کنه، انسفالیت ژاپنی، انسفالیت سن‌لویی، و عفونت با ویروس نیل غربی. انسفالیت دره‌ی مورای و عفونت با ویروس Rocio، مشابه انسفالیت ژاپنی هستند اما تنها گهگاه در استرالیا و برزیل ثبت شده‌اند. ویروس Powassan موجب ایجاد حدود ۱۴۴ مورد اغلب شدید بیماری (میزان کشندگی حدود ۸٪) است که بیشتر در بین کودکان در کانادای شرقی و ایالات متحده رخ داده است. ویروس Usutu تنها باعث ایجاد موارد منفردی از عفونت انسانی شده است که ممکن است به خوبی تشخیص داده نشوند.

انسفالیت اروپای مرکزی / خاور دور منتقله از طریق کنه ویروس‌های ایجادکننده‌ی انسفالیت منتقله از کنه در حال حاضر به چهار گروه تقسیم می‌شوند: گروه غربی / اروپایی (سابقاً ویروس‌های انسفالیت اروپای مرکزی)، گروه (اورال -) سیبریایی (سابقاً ویروس انسفالیت بهاره - تابستانه روسی)، گروه شرق دور، و گروه louping ill (رفتار «جهشی» در گوسفندان بیمار با تظاهرات نورولوژیک شدید توصیف شد) (قبلاً ویروس louping ill یا در ژاپن ویروس Negishi نامیده می‌شد). پستانداران کوچک، باقرقره (grouse)، گوزن و گوسفند تقویت‌کننده‌های مهره‌دار این ویروس‌های منتقله از طریق کنه هستند. خطر عفونت بسته به ناحیه جغرافیایی متفاوت است و می‌تواند در یک ناحیه معین به صورت بسیار محدود باقی بماند. موارد انسانی معمولاً به دنبال فعالیت‌های خارج از منزل منجر به گزش کنه یا به دنبال مصرف شیرخام (پاستوریزه نشده) بز آلوده یا با شیوع کمتر، گاو یا گوسفند آلوده ایجاد می‌شود. به نظر می‌رسد شیر، مسیر اصلی انتقال ویروس‌های louping ill باشد. این ویروس‌ها به ندرت بیماری ایجاد می‌کنند. چندین هزار عفونت با ویروس‌های انسفالیت منتقله از کنه هر سال، در بین تمامی سنین ثبت می‌شوند. انسفالیت ویروسی منتقله از کنه در انسان بین آوریل و اکتبر رخ می‌دهد و در ژوئن و جولای به حداکثر خود می‌رسد.

به صورت کلاسیک ویروس‌های غربی / اروپایی سبب ایجاد بیماری با دو پیک می‌شوند. پس از گذشت دوره نهفتگی به مدت ۷ تا ۱۴ روز، بیماری با دوره‌ای از تب - میالژی مشابه آنفلوآنزا (آرترالژی، تب، سردرد، میالژی، تهوع) آغاز می‌شود که

۲ تا ۴ روز طول کشیده و تصور می‌شود که با ویرمی ارتباط داشته باشد. سپس بیماری برای چند روز فروکش کرده و بعد دوباره تب بیمار عود کرده و علائم منته‌ظهر ظهور می‌کند. مرحله‌ی CNS (۷ تا ۱۰ روز قبل از آغاز بهبود) از ایجاد مننژیت آسپتیک خفیف (بیشتر در میان بیماران جوان شایع است) تا (مننگو) انسفالیت شدید با کما، تشنج، لرزش و علائم حرکتی متغیر است. درگیری نخاع و بصل‌النخاع می‌تواند مشخصاً منجر به فلج کمر بند شانه‌ای لگنی^۱ و فلج تنفسی شود. بیشتر بیماران بهبود می‌یابند (میزان کشندگی، ۱٪) و فقط تعداد کمی از بیماران اختلالات شدید دارند. با این حال، میزان کشندگی عفونت با ویروس (اورال -) سیبریایی به ۷-۸٪ می‌رسد.

عفونت‌های ویروسی منتقل‌شونده توسط...

عفونت با ویروس‌های خاور دور معمولاً روند سریع‌تر و ناگهانی‌تری دارند. سندرم آنسفالیتی ناشی از این ویروس‌ها گاهی اوقات بدون بهبود مرحله تب - میالژی شروع شده و تظاهرات شدیدتری نسبت به سندرم غربی / اروپایی دارد. میزان مرگ‌ومیر بالاست (۲۰-۴۰٪) و عوارض اساسی (قابل توجه‌ترین فلج نوروئیک حرکتی تحتانی عضلات پروگزیمال اندام‌ها، تنه و گردن) شایع است و در حدود نیمی از بیماران ایجاد می‌شود. گاهی اوقات در طی مراحل اولیه بیماری تب‌دار ترومبوسیتونی اتفاق می‌افتد که مشابه مرحله هموراژیک اولیه سایر عفونت‌های فلاوی ویروسی منتقله از کنه (مثل بیماری جنگل کیاسانور) است. در اوایل بیماری، می‌توان ویروس را با PCR تشخیص داد یا از خون جدا کرد؛ با این حال بعد از آغاز تظاهرات CNS، ویروس نمی‌تواند به طور معمول در CSF تشخیص داده شود یا از آن جدا شود، و تشخیص نیازمند کشف آنتی‌بادی‌های IgM در سرم و/ یا CSF است.

تشخیص انسفالیت اروپای مرکزی / خاور دور منتقله از کنه بر پایه سرولوژی و شناسایی ژنوم ویروس با RT-PCR استوار است. هیچ درمان اختصاصی برای عفونت با این ویروس‌ها وجود ندارد. باین وجود، نوعی واکسن مؤثر غیرفعال شده توسط فرمالین همراه با ماده کمکی alum در اتریش، آلمان و روسیه در سلول‌های جنین مرغ تولید شده (FSME-IM-MUN, Encepur). به نظر می‌رسد که دو دوز از واکسن اتریشی به فاصله ۱ تا ۳ ماه در این زمینه مؤثر باشد و پاسخ آنتی‌بادی مشابهی با وقتی که واکسن در روزهای ۰ و ۱۴ داده می‌شود، داشته باشد. به دلیل وجود موارد نادری از سندرم گیلن‌باره پس از

انجام واکسیناسیون، باید افرادی را واکسینه کرد که در خلال فصل انتقال بیماری در مناطق آندمیک روستایی به سر می‌برند. وجود اثرات خنثی سازی متقاطع برای سوش‌های غربی / اروپایی و سوش‌های خاور دور ثابت شده است ولی هیچ تحقیقاتی در زمینه‌ی حفاظت متقاطع واکسن‌های غیرفعال شده با فرمالین، به انتشار نرسیده است.

به دلیل آلودگی احتمالی ۰/۲ تا ۴ درصدی کنه‌ها در مناطق آندمیک، استفاده از پروفیلاکسی با ایمونوگلوبولین برای انسفالیت اروپای مرکزی / خاور دور منتقله از کنه افزایش یافته است. تجویز سریع ایمونوگلوبولین‌های اختصاصی با تیترا بالا در برخی مناطق (مثل روسیه) روتین است، اما در بسیاری از کشورهای اروپایی به دلیل نگرانی‌هایی در خصوص تقویت عفونت‌ها و بیماری با واسطه آنتی‌بادی، قطع شده است. هرچند هیچ اطلاعات شاهدرداری برای اثبات اثرگذاری این تجویز در دسترس نیست. باید خطر شعله‌ور شدن عفونت با واسطه آنتی‌بادی و رسوب کمپلکس Ab-Ag در بافت‌ها را در هنگام تجویز ایمونوگلوبولین مدنظر داشت.

انسفالیت ژاپنی انسفالیت ژاپنی مهم‌ترین انسفالیت ویروس در آسیا است. هر ساله حدود ۶۸/۰۰۰ مورد و ۲۰/۴۰۰-۱۳/۶۰۰ مرگ گزارش می‌شود. ویروس انسفالیت ژاپنی در سرتاسر قاره‌ی آسیا مشتمل بر روسیه‌ی خاور دور، ژاپن، چین، هند، پاکستان و آسیای جنوب شرقی یافت می‌شود و ندرتاً باعث اپیدمی‌هایی در جزایر غربی اقیانوس آرام می‌شود. ویروس مذکور در جزایر Torres Strait یافت شده و پنج مورد انسفالیت انسانی در نزدیکی آن در سرزمین اصلی استرالیا مشاهده شده است. این ویروس به‌ویژه در مناطقی که دارای شالیزارهای برنج می‌باشند، شایع است. وجود این مزارع باعث جذب میزبانان مهره‌دار پرندگان طبیعی به این مناطق شده و مکان مناسبی را جهت تخم‌گذاری پشه‌هایی مثل *Culex tritaeniorhynchus* که ویروس را به انسان منتقل می‌کنند، ایجاد می‌کنند. علاوه بر این خوک‌ها و اسب‌ها هم که به ترتیب در آنها ایجاد سقط جنین و انسفالیت می‌کند، می‌توانند به همان اندازه در تکثیر اهمیت داشته باشند. واکسیناسیون این میزبانان اضافی تقویت‌کننده ممکن است انتقال ویروس را کاهش دهد.

نشانه‌های بالینی انسفالیت ژاپنی پس از یک دوره کمون ۵-۱۵ روز ظاهر می‌شود و از یک بیماری تب‌دار غیراختصاصی (تسهوع، استفراغ، اسهال، سرفه) تا مننژیت آسپتیک،

مننگوانسفالیت، فلج شل حاد و انسفالیت شدید متغیر است. یافته‌های شایع عبارت‌اند از: نشانه‌های مخچه‌ای، فلج اعصاب جمجمه‌ای و اختلالات شناختی و صحبت کردن. تظاهرات پارکینسون و تشنج در موارد شدید معمول است. کشندگی موردی در بیماران بستری در بیمارستان بالا است (۲۰-۳۰٪) و اختلال عملکرد نورولوژیک طولانی مدت و ناتوانی در بازمانده‌ها شایع می‌باشد. واکسن مؤثر در دسترس می‌باشد. در کسانی که قصد مسافرت به نواحی روستایی آسیایی آن هم در فصل تابستان را دارند واکسیناسیون، توصیه می‌شود، زیرا خطر ابتلا به انسفالیت ژاپنی در سفرهای بیش از ۳ هفته، به حدود ۱ مورد در ۵۰۰۰ تا ۱ مورد در ۲۰،۰۰۰ مسافر در هفته می‌رسد. معمولاً دو دوز داخل عضلانی واکسن به فاصله ۲۸ روز داده می‌شود به صورتی که دوز دوم حداقل یک هفته قبل از سفر تزریق شود.

انسفالیت سن‌لونی^۱ ویروس انسفالیت سن‌لونی بین پشه‌ها و پرندگان نقل و انتقال دارد. این ویروس موجب پیدایش عفونت آندمیک ضعیف در بین ساکنان روستایی در مناطق غربی و مرکزی ایالات متحده می‌شوند. در این نواحی پشه *Culex tarsalis* ناقل است. پشه‌های شهری‌تر شده‌ای (*C. pipiens*) و *C. quinquefasciatus*) وجود دارند که قادر به ایجاد اپیدمی‌هایی هستند که صدها یا حتی هزاران تن را در شهرهای شرقی و مرکزی ایالات متحده مبتلا می‌کنند. در این کشور بیشتر این موارد در حد فاصل ژوئن تا اکتبر اتفاق می‌افتد، ولی موارد اسپورادیک بیماری در سرتاسر سال در امریکای لاتین / مرکزی و کارائیب نیز مورد توجه قرار گرفته است. پشه‌های شهری در آب‌های راکد و فاضلاب‌های حاوی مواد ارگانیک زیاد تکثیر می‌یابند و به راحتی انسان‌ها را هنگام غروب اطراف خانه‌هایشان نیش می‌زنند. از میان بردن فاضلاب‌های روباز و برقراری سیستم جمع‌آوری زباله‌ها، پرخرج و گاه غیرممکن است. اما غربالگری منازل و اعمال روش‌های حفاظتی شخصی، می‌تواند در پیشگیری از عفونت مؤثر باشد. ناقل پشه روستایی اغلب هنگام غروب و در خارج خانه فعال است؛ می‌توان به وسیله تغییر برنامه فعالیت‌های روزانه و استفاده از مواد دافع حشرات، از نیش زدن آن جلوگیری کرد.

اغلب عفونت‌ها تحت بالینی هستند؛ شدت بیماری با افزایش سن بیشتر می‌شود. عفونت‌های ویروس سن‌لونی که

شمال شرق آمریکا به حساب می‌آید ولی پشه‌های چندین گونه دیگر *Culex* و *A.albopictus* (پشه‌های بیر آسیایی) نیز در انتقال نقش دارند. در سایر مناطق آمریکا، زاغ‌های کبود در نقش تکثیردهندگان و اهداف کشنده ویروس با کلاغ‌ها رقابت دارند. ویروس نیل غربی یکی از علل شایع بیماری تب‌دار بدون درگیری CNS است (دوره کمون ۱۴-۳ روز)، ولی گهگاه باعث مننژیت آسپتیک و انسفالیت شدید می‌شود؛ این عفونت‌های جدی خصوصاً در میان افراد سالمند شایع است. در سندرم تب - میالژی ناشی از ویروس نیل غربی، غالباً (به جای گهگاه) به‌نورات ماکولوپاپولار متمرکز بر تنه (به خصوص در کودکان) و لنفادنوپاتی دیده می‌شود، و از این نظر با ویروس‌های دیگر تفاوت دارد. کم‌درد، خستگی، میالژی، سردرد، درد رترواوربیتال، گلودرد، تهوع و استفراغ و آرتراالژی (بیلون آرتريت) از دیگر علائم شایع هستند که ممکن است هفته‌ها طول بکشند. به طور کلی، فقط ۱ نفر از ۵۰ بیمار دچار بیماری تهاجمی عصبی می‌شوند که معمولاً (اگرچه با هم‌پوشانی) با مننژیت، انسفالیت یا سندرم‌های فلج شل حاد مشخص می‌شوند. انسفالیت، عوارض عصبی، و مرگ همگی در افراد مسن، مبتلا به دیابت، دارای فشار خون و بیماران با سابقه آسیب قبلی CNS افزایش یافته است. علاوه بر عوارض جدی‌تر حرکتی و شناختی، یافته‌های کم‌شدت‌تر شامل لرزش، اختلالات مختصر در انجام مهارت‌های حرکتی و از دست دادن عملکردهای اجرائی هستند. علاقه زیاد کلینیکی و نیز دسترسی به روش‌های تشخیصی آزمایشگاهی باعث تعریف تابلوهای کلینیکی غیرمتداولی شامل کوریوریتینیت، فلج شل با ضایعات بافت‌شناختی مشابه فلج اطفال، و نیز شروع بیماری با تب و نقایص عصبی کانونی بدون انسفالیت منتشر، شده است. بیماران با سیستم ایمنی سرکوب شده ممکن است سیر بیماری حاد و بسیار شدید (فولمینانت) یا عفونت پایدار CNS را تجربه کنند. انتقال ویروس از هر دو طریق پیوند عضو و انتقال خون، باعث ضرورت یافتن انجام آزمون‌های تشخیصی برپایه‌ی اسید نوکلئیک (برای خون و عضو اهدائی)، شده است. گاهی زنان باردار جنین خود را با ویروس نیل غربی آلوده می‌کنند. تشخیص متکی بر کشف آنتی‌بادی‌های IgM در سرم یا CSF است. درمان صرفاً حمایتی است و حمایت تهویه‌ای ممکن است برای بیماری شدید تهاجمی عصبی لازم باشد. اگرچه واکسن اسبی در دسترس است ولی پیشگیری از عفونت ویروس

منجر به مننژیت آسپتیک، یا انسفالیت خفیف می‌شوند بیشتر در کودکان و بالغین جوان دیده می‌شود، درحالی‌که انواع شدید و کشنده عمدتاً در سالمندان بروز می‌کند. میزان ابتلا به عفونت در تمامی گروه‌های سنی مشابه است؛ توجیه پاتوفیزیولوژیک برای استعداد بیماری در افراد سالمند غیرقابل توضیح است. بعد از یک دوره کمون ۲۱-۴ روزه، بیماران معمولاً با علائم پیش‌درآمد غیراختصاصی (تب، بی‌حالی، میالژی، سردرد) و به دنبال آن شروع سریع تظاهرات CNS که شامل اختلالات mcneurologic می‌باشد، تظاهر می‌یابند. سفتی گردن، هایپوتونی، هایپررفلکسی، میوکلونوس و لرزش هم شایع است. در موارد شدید می‌تواند همراه فلج اعصاب مغزی، همی‌پارزی و تشنج باشد. این نکته جالب است که حین و بعد از علائم پیش‌درآمد، بیماران اغلب دیسوری را گزارش می‌دهند و ممکن است آنتی‌ژن ویروسی در ادرار و همچنین پیوری داشته باشند. میزان کلی مرگ‌ومیر حدوداً ۷٪ است ولی ممکن است بین بیماران بیشتر از ۶۰ سال به ۲۰٪ هم برسد. بهبودی به آرامی رخ می‌دهد. ناپایداری هیجانی، اشکال در تمرکز و حافظه، ضعف عمومی و لرزش معمولاً در نقاهت افراد سالمند طولانی می‌شود. CSF بیماران مبتلا به انسفالیت سن لوئی معمولاً حاوی ده‌ها تا صدها لکوسیت با برتری لنفوسیتی و شیف‌ت به چپ است. سطح گلوکز CSF در این بیماران طبیعی است.

عفونت با ویروس نیل غربی^۱ و ویروس نیل غربی علت اصلی انسفالیت آروبوویروسی در ایالات متحده است. از سال ۱۹۹۹ تا ۲۰۱۸، ۲۴۶۵۷ مورد از بیماری مهاجم عصبی (نظیر مننژیت، انسفالیت، فلج شل حاد) با ۲۱۹۹ مرگ و ۲۶۱۷۳ مورد از عفونت بدون تهاجم عصبی با ۱۳۱ مورد مرگ گزارش شده بود. در ابتدا توصیف شد که ویروس نیل غربی بوسیله پشه‌های *Culex* در آفریقا، اروپای جنوبی و آسیا، در میان پرندگان وحشی منتقل می‌شود. علاوه بر این نکرورز کبدی کشنده و شدید در آفریقا را هم به این ویروس نسبت می‌دهند. در سال ۱۹۹۹ ویروس نیل غربی به شهر نیویورک از طریق پرندگان بیمار وارد شد و در ادامه در سایر نواحی شمال شرقی ایالات متحده ظاهر شد که موجب مرگ‌ومیر پی‌درپی کلاغ‌ها، پرندگان گوناگون باغ وحش‌ها و سایر گونه‌های پرندگان شد. این ویروس همچنان به گسترش خود ادامه می‌دهد و در حال حاضر تقریباً در تمام ایالات آمریکا، و نیز کانادا، مکزیک، آمریکای جنوبی و جزایر کارائیب یافت می‌شود. پشه‌های *C.Pipiens* همچنان به عنوان ناقل اصلی در



نیل غربی در انسان‌ها براساس اجتناب از گزش پشه، کنترل ناقل و جابجایی ایمن لاشه‌های بالقوه آلوده می‌باشد.

پری‌بونیایوریده‌ها • و انسفالیت کالیفرنایی جداسازی ویروس انسفالیت کالیفرنایی، نقش سرگروه ارتوبونیایوروس‌ها را به عنوان عامل انسفالیت ثابت کرد. در حقیقت، این ویروس انسفالیت کالیفرنایی در موارد کمی از آنسفالیت‌ها (california encephalitis sensu stricto) نقش دارد و ویروس La Crosse که یک ویروس مشابه است، علت اصلی انسفالیت در میان این سرگروه است (حدود ۱۰۰-۸۰ مورد در سال در ایالات متحده). انسفالیت La Crosse غالباً از نواحی میانه غربی ایالات متحده گزارش شده‌اند، ولی در سایر نواحی مرکزی و شرقی ایالات متحده (مثل ویرجینیای غربی، تنسی، کارولینای شمالی و جورجیا) نیز یافت شده‌اند. این سرگروه شامل ۱۳ ویروس دیگر هم می‌شود که بعضی از آنها ممکن است مسئول ایجاد بیماری‌های انسانی (انسفالیت کالیفرنایی sensu lato شامل انسفالیت La Crosse) هم باشند. این ویروس‌ها عبارت‌اند از: ویروس‌های Snowshoe hare و Inkoo و Jamestown Canyon و Lumbo و Tahyna. ویروس‌های سرگروه کالیفرنیا دارای یک جزء قدرتمند انتقال از راه تخمدانی در پشه‌های *Aedes ochlerotatus* هستند. ناقل ویروس La Crosse، پشه *ochlerotatus triseriatus* است. علاوه بر انتقال از راه تخمدانی، یک پشه می‌تواند در خلال تغذیه از یک سنجاب رامراه (chipmunk) و سایر پستانداران ویرمیک و همچنین از طریق انتقال جنسی از پشه دیگر هم مبتلا شود. *o. triseriatus* در مکان‌هایی مثل سوراخ‌های موجود در درختان و لاستیک‌های رها شده ماشین تولیدمثل کرده و در طول روز قربانیان خود را نیش می‌زند. این یافته‌ها در ارتباط با عوامل خطرزا در افرادی است که در نواحی جنگلی تفریح می‌کنند، در حاشیه جنگل‌ها ساکن هستند و یا در اطراف منازل خود لاستیک‌های از کار افتاده حاوی آب دارند. براساس این یافته‌ها اصلاح شدید محیطی بروز بیماری در منطقه‌ی بسیار اندمیک در میانه‌ی غربی ایالات متحده را کاهش داده است.

بیشتر موارد آلودگی انسان در حد فاصل ماه‌های جولای تا سپتامبر رخ می‌دهد. پشه ببر آسیایی به نام *A. albopictus*، ویروس La Crosse را به طور مؤثر به موش‌ها منتقل می‌کند و در آزمایشگاه نیز موجب انتقال از راه تخمدانی ویروس می‌شود. این پشه مهاجم و انسان دوست قادر به زندگی در شهر است و

احتمال انتقال ویروس توسط آن به انسان مورد توجه واقع شده است. شیوع آنتی‌بادی علیه ویروس La Crosse در انسان‌ها به میزان ۲۰٪ یا بیشتر در نواحی آندمیک، نشان می‌دهد که این عفونت شایع است ولی اغلب بدون علامت می‌باشد. بیماری CNS عمدتاً در کودکان کمتر از ۱۵ سال تشخیص داده شده است.

ناخوشی ناشی از ویروس La crosse از تابلوی یک مننژیت آسپتیک همراه با گیجی تا انسفالیت شدید و گاهی کشنده، متفاوت است (میزان کشندگی کمتر از ۵٪). دوره کمون، حدود ۳-۷ روز است. اگرچه احتمال وجود علائم پیش درآمد وجود دارد ولی شروع بیماری CNS ناگهانی است و همراه با تب و سردرد و خستگی (اغلب با تهوع و استفراغ)، تشنج (در نیمی از بیماران) و کوما (در یک‌سوم بیماران) است. تشنج‌های کانونی، همی‌پارزی، لرزش، آفازی، کره، علامت بابنسکی و سایر شواهد قابل توجه اختلال عملکرد نورولوژیک به‌طور حاد شایع هستند، ولی عارضه پایداری ندارند اگرچه حدود ۱۰٪ بیماران در ماه‌های بعد دچار عود تشنج می‌شوند. سایر عوارض باقیمانده جدی ناشی از عفونت ویروس La Crosse نادر است با این وجود، مواردی از افت تحصیلی در کودکان و گاهی تغییرات شخصیتی خفیف، گزارش می‌شود.

شمارش لکوسیت‌های خونی معمولاً در بیماران با عفونت ویروس La Crosse افزایش دارد، گاهی اوقات به ۲۰,۰۰۰ در هر میکرولیتر می‌رسد و معمولاً هم شیفت به چپ دارد. شمارش لکوسیت CSF هم معمولاً ۳۰ تا ۵۰۰ در هر میکرولیتر معمولاً با برتری سلول‌های تک‌هسته‌ای است (بالین حال، ۲۵ تا ۹۰٪ سلول‌ها در بعضی بیماران چند هسته‌ای هستند). سطح پروتئین سرم طبیعی یا مقداری افزایش یافته است و سطح گلوکز طبیعی است. تشخیص ویرولوژی اختصاصی بر اساس آزمون IgM-Capture سرم و CSF کافی است. تنها نقطه‌ی آناتومیکی بدن انسان که ویروس از آن جدا شده، مغز است.

درمان، حمایتی است و بیشتر از ۱ الی ۲ هفته در طول مرحله حاد بیماری طول می‌کشد. در طی این دوره تشنج پائیدار، ادم مغزی و ترشح نابجای هورمون آنتی‌دیورتیک از مسائل مهمی است که باید مورد توجه باشد. یک کارآزمایی بالینی فاز ۲B در مورد ریبویرین وریدی در کودکان مبتلا به عفونت با ویروس La Crosse به علت اثرات جانبی مشاهده شده طی افزایش دوز، متوقف شد.

ویروس Jamestown Canyon به‌عنوان عامل تعدادی از

(*A. albopictus*) وجود دارد که آلودگی با ویروس انسفالیت اسی شرقی در آن دیده شده و یک ناقل آزمایشی مؤثر در آزمایشگاه محسوب می‌گردد. اسب‌ها اهداف شایع ویروس‌ها هستند. احتمالاً تماس با اسب‌های واکسینه نشده با بیماری انسانی مرتبط است، ولی اسب‌ها احتمالاً نقش مهمی در تقویت و تکثیر ویروس ندارند.

اکثر افرادی که آلوده می‌شوند دچار تظاهرات عصبی نمی‌شوند؛ با این حال، بعد از دوره کمون حدود ۱۰-۵ روز، ۲٪ (بالغین) و ۶٪ (کودکان) دچار انسفالیت ناگهانی و سریعاً پیشرونده می‌گردند که منجر به تغییر عمیق وضعیت ذهنی و کما که کشندگی بالایی دارد (حداقل ۵۰-۳۰٪) می‌شود و بازمانده‌ها را با سیکل مکرر همراه می‌کند. پلتوسیتوز حاد چند هسته‌ای‌ها در CSF (که اغلب در طی ۱ تا ۳ روز ابتدای بیماری رخ می‌دهد) نمودار دیگری از شدت بیماری است. علاوه بر این، لکوسیتوز با شیفیت به چپ یک تصویر شایع است. ضایعات نکروتیک گسترده و ارتشاح‌های پلی مورفونوکلتر در بررسی مغز بعد از مرگ یافت می‌شوند. واکسن غیرفعال شده با فرمالین برای حفاظت کارکنان آزمایشگاه استفاده شده است ولی چنین واکسنی در دسترس همگان نبوده و انجام واکسیناسیون نیز عملی نیست.

انسفالیت اسی و نزولایی ویروس‌های انسفالیت اسی و نزولایی به دو دسته ویروس‌های «epizootic» (زیررده‌های IC, IA/B) و ویروس‌های «enzootic» (زیررده‌های ID, IE و IF) تقسیم می‌شوند. ویروس‌های enzootic که با هم از نزدیک مرتبط هستند عبارت‌اند از: ویروس زمین‌های باتلاقی (Everglade)، ویروس Mucambo و ویروس Tonate. ویروس‌های انزووتیک عمدتاً در جنگل‌های گرمسیری مرطوب وجود دارند و با انتقال بین پشه‌های Culicoid و جوندگان بقاء می‌یابند. این ویروس‌ها باعث بیماری تب‌دار حاد در انسان می‌شوند، ولی برای اسب‌ها بیماری‌زا نیست و موجب اپیدمی در بین حیوانات نمی‌شود. ویروس زمین‌های باتلاقی منجر به انسفالیت انسانی در فلوریدا شده است. برون‌یابی میزان تغییرات ژنتیکی نشان می‌دهد که ویروس زمین‌های باتلاقی کمتر از ۲۰۰ سال قبل به فلوریدا وارد شده است. این ویروس با ویروس‌های زیررده ID ارتباط نزدیکی دارد که ظاهراً موجب تکامل ویروس‌ها به سمت گونه‌های اپی ژئوتیک فعال در

انسفالیت‌ها در بالغین شناخته شده است (حدود ۳۰ مورد در سال از ۲۰۱۳ تاکنون)؛ در این موارد بیماری معمولاً در ابتدا همراه با یک ناخوشی تنفسی قابل توجه است. آلودگی انسان با این ویروس در ایالت‌های ماساچوست، نیویورک، ویسکانسین، اوهایو، میشیگان، اونتاریو و سایر نواحی شمالی آمریکا (هم ایالات متحده و هم کانادا) یافت شده است. در مناطق یادشده پشه ناقل به نام *Aedes Stimularis* از خون میزبان اصلی خود یعنی آهوی دم سفید (*Odocoileus Virginianus*) تغذیه می‌کند. ویروس Tahyna را می‌توان در اروپای مرکزی، روسیه، چین و آفریقا یافت. این ویروس یک عامل اصلی بیماری تب‌دار است ولی می‌تواند فارنژیت، سندرم‌های ریوی، مننژیت اسپتیک، یا مننگوانسفالیت نیز ایجاد کند.

رابطه ویروس‌ها • عفونت با ویروس چاندیپورا (Chandipura) به نظر می‌رسد ویروس چاندیپورا یک ویروس انسانی در حال ظهور و مهم در هند باشد. این ویروس به وسیله پشه‌ها و پشه‌های خاکی بین خارپشت‌ها منتقل می‌شود. این بیماری در انسان به صورت یک ناخوشی شبه آنفولانزا همراه با تب، سردرد، درد شکم، تهوع و استفراغ آغاز می‌شود؛ متعاقب این تظاهرات، نقایص عصبی و انسفالیت ناشی از عفونت یا ناشی از خودایمنی رخ می‌دهد. عفونت با ویروس چاندیپورا با کشندگی بالا در کودکان مشخص می‌شود. چند صد مورد از عفونت هر سال در هند ثبت می‌شود. عفونت‌ها با سایر رابطه‌های منتقله از بندپایان (ویروس‌های اصفهان، پیری^۱، استوماتیت وزیکولار ایتدیانا، استوماتیت وزیکولار نیوجرسی) ممکن است مرحله‌ای ابتدایی تب‌دار عفونت با ویروس چاندیپورا را تقلید کند.

توگا ویروس‌ها • انسفالیت اسی شرقی انسفالیت اسی شرقی عمدتاً در کانون‌های باتلاقی در امتداد سواحل شرقی ایالات متحده و نیز در کانون‌های محدودی در داخل خاک ایالات متحده نظیر میشیگان یافت می‌شود. در سال‌های اخیر به نظر می‌رسد فعالیت ویروسی در حال افزایش باشد. موارد ابتلای انسانی که نیازمند مراقبت طبی هستند از ژوئن تا اکتبر مشاهده می‌شود؛ یعنی زمانی که چرخه پرند - پشه *Culiseta* جای خود را به سایر ناقلین مثل *Aedes sollicitans* یا *Aedes vexans* (که با احتمال بیشتری از پستانداران تغذیه می‌کنند) می‌دهد. توجه زیادی به نقش بالقوه مطرح شده در پشه‌های ببر آسیایی

آمریکای جنوبی شده است.

ویروس های اپی زئوتیک دارای یک چرخه طبیعی ناشناخته اند ولی به صورت دوره ای باعث اپیدمی ها / اپی زئوتیک های وسیعی در اسب ها و انسان ها در آمریکا می شوند. این اپیدمی ها / اپی زئوتیک ها ناشی از سطوح بالای ویروسی موجود در اسب ها و قاطر ها است که منجر به عفونت تعدادی از گونه های پشه می شود و این پشه ها نیز سبب آلودگی انسان ها می گردند. انسان ها هم سطح بالایی از ویروسی پیدا می کنند ولی نقش آنها در انتقال ویروس نامشخص است. اپی زئوتیک های نسبتاً محدود شده انسفالیت اسبی و نزوئلایی از دهه ۱۹۳۰ تا ۱۹۶۹ و در فواصل ده ساله و کمتر و به طور پی در پی در امریکای جنوبی رخ داده اند. بعد از آن یک اپی زئوتیک وسیع حیوانی حاوی ده ها هزار عفونت انسانی و اسبی در سال ۱۹۷۱ در سراسر امریکای مرکزی و مکزیک تا تگزاس جنوبی منتشر شد. تعیین توالی ژنتیکی ویروس در همه گیری ۱۹۷۱ نشان می دهد که این اپیدمی ناشی از بقایای ویروس های «غیر فعال نشده»^۱ از زیرده IA/B در واکسن های دامی است. با استفاده از واکسن های زنده ضعیف شده (TC-83) که ابتدا جهت استفاده انسانی در ارتش ایالات متحده ساخته شد، توانستند همه گیری ایجاد شده در تگزاس را مهار کنند. پس از آن ویروس اپی زئوتیک برای تولید انبوه واکسن های غیر فعال شده دامی استفاده شد. تا سال ۱۹۹۵ و ۱۹۹۶ هیچ موردی از همه گیری های عمده بیماری اپیدمیک در حیوانات شناسایی نشد، تا اینکه یک اپیدمی حیوانی بزرگ دیگر از انسفالیت اسبی و نزوئلایی به ترتیب در کلمبیا / ونزوئلا و مکزیک اتفاق افتاد. از بیش از ۸۵/۰۰۰ مورد بالینی، ۴٪ (با درصد بالاتری از بچه ها تا بالغین) علائم / یافته های نورولوژیک داشتند و ۳۰۰ مورد منجر به مرگ شدند. ویروس های درگیر در این اپیدمی های حیوانی و همچنین اپیدمی های قبلی (ویروس های زیرده IC)، از نظر تکاملی وابستگی نزدیکی با ویروس های انزوئوتیک شناخته شده زیرده ID دارند. این یافته ها نشان می دهند که تکامل و انتخاب فعال ویروس های اپی زئوتیک در آمریکای جنوبی در جریان است.

در خلال بروز اپیدمی در بین جانوران، آلودگی گسترده انسان ها قطعی است، و بیماری بالینی در ۱۰ تا ۶۰٪ افراد آلوده به وجود می آید. بیشتر عفونت ها منجر به بیماری حاد تبار قابل توجه می شوند، در حالی که تعداد نسبتاً کمی از عفونت ها (۵-۱۵٪) باعث بیماری عصبی می شوند. فقدان انسفالیت در

میان بسیاری عفونت های ناشی از تماس با آئروسول ها در آزمایشگاه یا از تزریق ناخواسته واکسن گواهی بر میزان بسیار پایین تهاجم ویروس به CNS است.

پیشگیری از همه گیری حیوانی انسفالیت اسبی و نزوئلایی متکی بر واکسیناسیون اسب ها با استفاده از واکسن ضعیف شده TC-83 یا با یک واکسن غیر فعال شده به دست آمده از همان سویه، است. ویروس های انزوئوتیک از نظر ژنتیکی و آنتی ژنی از ویروس های اپی زئوتیک متفاوت اند و حفاظت علیه ویروس های انزوئوتیک با واکسن های تهیه شده از ویروس های اپی زئوتیک تقریباً بی فایده است. انسان ها هم می توانند به وسیله واکسن مشابه به دست آمده از ویروس زمین های باتلاقی حفاظت شوند، ولی مصرف چنین تولیداتی به دلیل ایجاد واکنش و احتمال بیماری زایی جنین و نیز عدم دسترسی همگانی، محدود به کارکنان آزمایشگاه است.

انسفالیت اسبی غربی چرخه اصلی بقای ویروس انسفالیت اسبی غربی در ایالات متحده غربی و کانادا بین پشه های *Culiseta*، *Aedes* و *C. tarsalis* و پرندگان (عمدتاً گنجشکان و فنج ها) است. اسب ها و انسان ها هر دو آلوده شده و هر دو بدون تقویت ویروس در طبیعت به انسفالیت مبتلا می شوند. ویروس انسفالیت سن لوثی در نواحی یکسان با ویروس انسفالیت اسبی غربی در چرخه مشابهی منتقل می شود ولی تقریباً یک ماه زودتر از ویروس انسفالیت اسبی غربی (جولای تا اکتبر) در انسان ایجاد بیماری می کند. اپیدمی های بزرگی از انسفالیت اسبی غربی در مناطق غربی و مرکزی ایالات متحده و کانادا در طی دهه ۱۹۳۰ تا دهه ۱۹۵۰ اتفاق افتاده است ولی متعاقب آن بیماری شایع نبوده است. در فاصله سال های ۱۹۶۴ تا ۲۰۱۰، تنها ۶۴۰ مورد از این بیماری در ایالات متحده گزارش شده است. این کاهش بروز، احتمالاً بازتابی از کنترل پشه ها با استفاده از رویکرد یکپارچه در پروژه های آبیاری و افزایش استفاده از آفت کش های کشاورزی است. کاهش بروز انسفالیت اسبی غربی قطعاً نشان دهنده افزایش تمایل انسان ها به اقامت در منزل های با پنجره های بسته به هنگام غروب (زمان حداکثر گزش بوسیله ناقل اصلی) می باشد.

پس از یک دوره کمون حدود ۱۰-۵ روز، ویروس انسفالیت

اگرچه فارنژیت یا شواهد رادیولوژیک از ارتشاح ریوی در بعضی موارد یافت می‌شود، اما ویروس‌های مسبب این سندرم به‌طور اولیه باعث درگیری دستگاه تنفس نمی‌شوند.

سندرم تب و میالژی همچنین غیراختصاصی‌ترین سندرم‌های بیماری ایجاد شده توسط ویروس‌های منتقله از راه بندپایان و جوندگان است. علاوه بر این، مراحل ابتدایی سایر سندرم‌های بحث شده در این فصل ممکن است به طور مشابه آغاز گردند و شامل تشخیص‌های افتراقی وسیعی باشند که عبارتند از عفونت‌های پارازیتی اکتسابی از جامعه (مثل مالاریا)، عفونت‌های باکتریایی (مثل لپتوسپیروز بدون ایکتر، بیماری‌های ریکتزایی)، و سایر عفونت‌های ویروسی. سندرم تب و میالژی اغلب به‌عنوان «شبه آنفلوآنزا» توصیف می‌شود، ولی فقدان سرفه و زکام (Coryza) معمول آنفلوآنزا، تشخیص آنفلوآنزا را غیرمحتمل می‌کند (به‌جز در مراحل نخست بیماری). درمان حمایتی است اما باید از مصرف استیل‌سالیسیلیک اسید به دلیل احتمال تشدید خونریزی یا ایجاد سندرم Reye خودداری شود. فرجام این سندرم، بهبودی کامل است اگرچه در بعضی موارد ضعف و علائم غیراختصاصی طول کشیده هم (خصوصاً بعد از عفونت با ویروس کوریومنژیت لنفوسیتی یا ویروس دانگ‌تیپ ۱-۴) وجود داشته است.

اقدامات پیشگیری‌کننده بهتر است بر اساس کنترل ناقل باشد که درعین حال می‌تواند پرخرج یا غیرممکن باشد. تخریب محل تکثیر پشه‌ها، اقتصادی‌ترین و بهترین روش از نظر محیط زیستی، جهت کنترل آنها است. تکنولوژی جدید بر رهاسازی پشه‌های دستکاری شده از نظر ژنتیکی و پخش کردن باکتری *wolbachia* برای محدود کردن نرخ تکثیر پشه‌ها، استوار است. دوری کردن از محل‌های زندگی ناقلین و زمان حداکثر فعالیت آنها، جلوگیری از ورود ناقلین به درون خانه‌ها با استفاده از نصب توری و سایر حفاظت‌کننده‌ها (نظیر پشه‌بند آغشته به پرمترین^۱)، کاربرد صحیح مواد دفع‌کننده بندپایان نظیر N, N دی‌اتیل تولامید (DEET) بر سطح پوست و پوشیدن لباس‌های آستین بلند آغشته به پرمترین از روش‌های احتمالاً مؤثر هستند که هر کدام به ناقل و نحوه زندگی آن بستگی دارد.

بونیاویرال بونیاویرال‌های متعددی تب و میالژی ایجاد می‌کنند. بسیاری از این ویروس‌ها باعث موارد منفرد عفونت

اسبی غربی باعث بروز مننگو - انسفالیت ویروسی منتشر همراه با افزایش میزان حملات (attack rate) و عوارض در جوانان به‌ویژه کودکان کمتر از ۲ سال می‌شود. علاوه‌براین، میزان مرگ‌ومیر در میان جوانان و افراد بسیار سالمند بالاست (به‌طور کلی ۳-۷٪). یک سوم افرادی که دچار تشنج در طی بیماری حاد می‌شوند، در آینده دچار تشنج خواهند شد. شیرخواران زیریکسال (خصوصاً آنها که در ماه‌های اول زندگی هستند) در معرض خطر جدی آسیب‌های حرکتی و ذهنی می‌باشند. نسبت ابتلای جنس مذکر به مؤنث در موارد انسفالیت بالینی از بین سنین ۵ تا ۹ سال دو برابر است. علت این تفاوت احتمالاً ناشی از اقامت بیشتر پسرها در فضای باز خارج خانه و تماس آنها با ناقل است، ولی تاحدی نیز می‌تواند مربوط به تفاوت‌های بیولوژیکی باشد. واکسن غیرفعال شده با فرمالین برای حفاظت از کارکنان آزمایشگاه استفاده می‌شود، ولی برای مصرف همگانی در دسترس نیست.

■ تب و میالژی

سندرم تب و میالژی شایع‌ترین تظاهر بالینی مرتبط با عفونت‌های ناشی از ویروس‌های زئونوتیک (مشترک بین انسان و دام) است. بسیاری از ویروس‌های مندرج در جدول ۱-۲۰۹، احتمالاً باعث ایجاد حداقل چند مورد از این سندرم می‌شوند، ولی تنها تعدادی از این ویروس‌ها ارتباط واضح با این سندرم دارند و از نظر زیست پزشکی مهم هستند. این سندرم معمولاً با شروع ناگهانی تب، لرز، میالژی شدید و ضعف آغاز می‌شود. ممکن است بیماران دردهای عضلانی یا مفصلی را هم ذکر کنند، ولی آرتریت واقعی وجود ندارد. بی‌اشتهایی از علائم مشخصه این سندرم است و ممکن است با تهوع یا حتی استفراغ همراه باشد. سردرد شایع است و ممکن است شدید، همراه با فتوفوبی و درد پشت حفره چشم باشد. یافته‌های فیزیکی ناچیز است و معمولاً محدود به قرمزی ملتحمه، همراه با درد در لمس عضلات یا اپی‌گاستر است. طول مدت علائم، کاملاً متغیر است (معمولاً بین ۵-۲ روز) و در بعضی موارد دارای یک روند دو مرحله‌ای است. طیف بیماری از حالت بدون علامت تا موارد ناتوان‌کننده موقت، متغیر است. یافته‌های کمتر شایع عبارتند از راش ماکولوپاپولار بدون خارش، ایستاکسی (لزوماً به معنای مستعد بودن به خونریزی نیست) و مننژیت آسپتیک. حتی در حضور سردرد، مننژیسموس یا فتوفوبی، عدم وجود فرصت برای بررسی CSF در نواحی دورافتاده، تشخیص را مشکل می‌کند.

می‌شوند و اپیدمی ایجاد نمی‌کنند. این ویروس‌ها عبارت‌اند از: آرناویریدها مثل مامارنا ویروس لنفوسیتیک کوریومنژیت؛ هانتاویریدها مثل ویروس choclo ارتوها تاویروس؛ نایروویروس‌ها مثل ارتوناویروس‌های Dugbe و ویروس بیماری گوسفند نایروبی و ویروس Songling؛ پری‌بونیویریدها نظیر ویروس‌های ارتوبونیوویروس سرگروه آنوفل A (مثل ویروس Tacaiuma)، سرگروه بونیامورا (ویروس‌های بونیامورا، باتائی، دره Cache، فورت شرم، جرمیستون، Ilesha, Guaroa, Xingu, Shokwe, Ngari)، سرگروه Bwamba (ویروس Bwamba، ویروس Pongola)، سرگروه گوآم (ویروس کاتو، ویروس گوآم)، سرگروه Nyandola (ویروس Nyandola)، سرگروه Wyeomyia (ویروس Wyeomyia) و ارتوبونیوویروس طبقه‌بندی نشده Tataguine؛ و فنوئی ویریدها مثل «باندا ویروس» (ویروس Bhanja، ویروس هارت‌لند) و کمپلکس فلبوویروس candiru (ویروس‌های آنکور، کاندیرو، اشارات، مالدونادو، مورومبی و سرانورته).

آرناویریدها کوریومنژیت لنفوسیتی تنها عفونت انسانی مامارناویروسی است که عمدتاً منجر به تب و میالژی می‌شود. ویروس کوریومنژیت لنفوسیتی از موش خانگی معمولی^۱ به وسیله آئروسول‌های حاوی مواد دفعی یا ترشحات، به انسان منتقل می‌شود. ویروس توسط انتقال عمودی از موش مادر به بچه موش، بقاء پیدا می‌کند. موشهایی که عفونت را به طریقه عمودی کسب کرده باشند تا آخر عمر به حالت ویرمیک (همراه با غلظت بالایی از ویروس در تمام بافت‌ها) باقی می‌مانند و ریزش ویروس دارند. گروه‌های آلوده هامسترها نیز یک عامل پیوند با انسان هستند. ویروس کاربرد گسترده‌ای در آزمایشگاههای ایمونولوژی جهت مطالعه فعالیت لنفوسیت T دارد و می‌تواند به آرامی محیط‌های کشت سلولی و توموری را آلوده کند و به این ترتیب سبب آلوده شدن دانشمندان و محافظان حیوانات شوند علاوه بر این بیماران ممکن است تاریخچه‌ای از اقامت در محل آلوده با جوندگان یا تماس‌های دیگر با جوندگان، داشته باشند. شیوع وجود آنتی‌بادی در بالغین اهل ایالات متحده، آرژانتین و آلمان، تقریباً ۵ تا ۱۰٪ گزارش شده است.

کوریومنژیت لنفوسیتی متفاوت از سندرم عمومی تب و میالژی است چرا که شروع آن تدریجی است. از میان شرایطی که گهگاه با بیماری مرتبط است می‌توان از آرکیت، آلپسی گذرا، آرتریت، فارنژیت، سرفه و بثورات ماکولوپاپولر نام برد. حدود

یک‌چهارم بیماران (یا کمتر)، دچار مرحله تب‌دار بیماری به مدت ۳ تا ۶ روز شده و سپس بعد از یک دوره کوتاه بهبودی دوباره تب کرده و علائمی نظیر سردرد شدید، تهوع و استفراغ و علائم منزه به مدت حدود یک هفته پیدا می‌کنند (مرحله‌ی CNS). این بیماران تقریباً همیشه بهبودی کامل می‌یابند و تعداد نادری از بیماران هم که علائم قطعی آنسفالیت را دارند، به سمت بهبودی کامل پیش می‌روند. بهبود ممکن است به دلیل هیدروسفالی گذرا به تأخیر بیافتد. در مرحله تب‌دار اولیه، لکوپنی و ترومبوسیتوپنی شایع است و معمولاً می‌توان ویروس را از خون جدا کرد. در مرحله CNS بیماری، ویروس ممکن است در CSF یافت شود و آنتی‌بادی‌ها در خون پیدا می‌شوند. تصور می‌شود که بیماری‌زایی کوریومنژیت لنفوسیتی مشابه بیماری‌زایی آن در موش بالغ متعاقب تلقیح مستقیم ویروس به داخل مغز باشد. ظهور پاسخ ایمنی منجر به مننژیت ایمونوپاتولوژیک به واسطه سلول T می‌شود. در جریان مرحله‌ی منزه بیماری، تعداد سلول‌های تک‌هسته‌ای CSF از چند صد عدد تا چند هزار سلول در میکرولیتر متغیر است و کاهش گلوکز مایع مغزی نخاعی^۲ در یک‌سوم بیماران مشاهده می‌شود.

از IgM-Capture ELISA، ایمونوشیمی و RT-PCR در تشخیص کوریومنژیت لنفوسیتی استفاده می‌شود. آزمون IgM-Capture ELISA سرم و CSF معمولاً مثبت است و آزمون RT-PCR جهت آزمایش CSF تکامل یافته است. بیماران مبتلا به عفونت‌های برق آسا (فولمینانت) منتقله با پیوند عضو اخیر، شواهدی مبنی بر وجود پاسخ ایمنی ندارند، لذا برای تشخیص، به روش‌های ایمنوهِستوشیمی یا RT-PCR نیاز دارند. در هر فرد مبتلا به بیماری تب‌دار حاد، همراه با لکوپنی و ترومبوسیتوپنی قابل توجه، عفونت باید مورد شک باشد. در موارد مننژیت آسپتیک وجود هر یک از ملاک‌های زیر احتمال کوریومنژیت لنفوسیتی را مطرح می‌کند: مرحله مقدماتی تب‌دار بیماری کاملاً مشخص، سن بزرگسالان، فصل پائیز، سطح گلوکز پائین CSF یا شمارش سلول‌های تک‌هسته‌ای CSF بیشتر از ۱۰۰۰ عدد در میکرولیتر. عفونت در زنان باردار می‌تواند به تهاجم به جنین و بروز هیدروسفالی، کوریورتنیت و/یا میکروسفالی مادرزادی منجر شود. از آنجا که عفونت مادر می‌تواند خفیف باشد و تنها از یک دوره کوتاه بیماری تب‌دار تشکیل شود، لذا در چنین موارد مشکوکی به جستجوی

توسکانا تاکنون تنها فلبوویروس انتقال یافته توسط پشه‌های خاکی است که ایجاد بیماری‌های مؤثر بر سیستم اعصاب مرکزی و محیطی می‌کند، مانند انسفالیت، مننژیت، میوزیت یا پلی‌میلوآدی‌کولوپاتی. پشه‌خاکی‌های فلبوتوموس ویروس را احتمالاً از طریق گزش پستانداران کوچک و انسان‌ها منتقل می‌کنند. پشه‌خاکی‌های ماده ممکن است در حین خوردن خون از طریق دهان آلوده شده و پس از خوردن خون برای دومین بار، ویروس را با تخم‌گذاری به نسل بعدی منتقل می‌کنند. چنین انتقال داخل تخمکی جالب توجهی، کنترل ویروسی را دچار مشکل می‌کند.

عفونت‌های

سی منتقل‌شونده توسط

تب پشه خاکی در نواحی حاشیه‌ی دریای مدیترانه، و با انتشار به شرق در شبه‌جزیره‌ی بالکان، مناطقی از چین و آسیای غربی مشاهده می‌شود. پشه‌های خاکی در مناطق شهری و روستایی یافت شده و با اندازه‌ی کوچک خود که توانایی عبور از پشه‌بندها و توری‌های استاندارد را به آنها می‌دهد و همچنین محدوده‌ی کوتاه پروازشان، شناخته می‌شوند. آلودگی‌ها در مواقع جنگ و وقوع بلایای طبیعی، گزارش شده‌اند. در بعضی نقاط اروپا، از جمعیت پشه‌خاکی‌ها به علت سم پاشی وسیع بعد از جنگ جهانی دوم برای کنترل مالاریا، به میزان زیادی کاسته شد و انتقال ویروس تب پشه خاکی ناپل نیز کاهش یافت؛ بروز تب پشه خاکی همچنان پایین است.

یکی از الگوهای شایع بیماری در مناطق آندمیک عبارت است از وقوع زیاد حملات در بین مسافران و نیروهای نظامی، و در عوض عدم ایجاد بیماری یا ایجاد یک بیماری خفیف در جمعیت بومی به علت مصونیت ناشی از ابتلا در کودکی. عفونت با ویروس توسکانا در طول تابستان در ساکنین روستایی و گردشگران، به ویژه در ایتالیا، اسپانیا، و پرتغال شایع است. همچنین تعدادی از موارد در میان مسافرانی که به آلمان و کشورهای اسکاندیناوی باز می‌گشتند؛ شناخته شده است. این بیماری می‌تواند به صورت یک بیماری تب‌دار بدون عارضه خود را نمایش دهد، اما اغلب با مننژیت آسپتیک، به همراه وجود ویروس در CSF مرتبط است.

ویروس Coclé و پونتاتورو ویروس، فلبوویروسی هستند که جزئی از سروکمپلکس تب پشه خاکی نیستند ولی مانند اعضای این کمپلکس به وسیله‌ی پشه‌خاکی‌ها منتقل می‌شوند. این دو ویروس به ترتیب یک بیماری شبه تب پشه خاکی را در جنگل‌های حاره‌ای آمریکای لاتین و کارائیب (محلی که ناقلین بر روی درختان استراحت می‌کنند) ایجاد می‌کنند. تاکنون

آنتی‌بادی‌های ضدویروس هم در مادر و هم در جنین می‌پردازیم به‌ویژه در موارد هیدروسفالی نوزادی با TORCH منفی. (TORCH : توکسوپلاسموز، سرخچه، سیتومگالوویروس، ویروس هرپس سیمپلکس و HIV1/2).

سروگروه C از گروه ارتوبونیاویروس ویروس‌های Apeu, Caraparu, Itaqui, Madrid, Marituba, Murutucu, Nepuyo, Oriboca, Ossa, Restan, Zungarococha از شایع‌ترین علل عفونت آربوویروسی در میان انسان‌هایی است که به جنگل‌های آمریکایی جنوبی وارد می‌شوند. این ویروس‌ها باعث بیماری تب‌دار حاد می‌شوند و توسط پشه‌ها در جنگل‌های نئوتروپیکال منتقل می‌گردند.

سروگروه سیمپوز ارتوبونیاویروس ویروس Oropouche در آمریکای مرکزی و جنوبی توسط یک پشه‌ی بال‌کوتاه به نام *Culicoides paraensis* انتقال می‌یابد، که به مقادیر بسیار زیاد در سبوس کاکائو و ضایعات سبزیجات شهرهای بزرگ و کوچک تکثیر پیدا می‌کند. همه‌گیری‌های انفجاری که هزاران بیمار را درگیر کرده است در چندین شهر برزیل و پرو گزارش شده است. بثورات و مننژیت آسپتیک در تعدادی از بیماران شناسایی شده است. ویروس Iquitos که یک ویروس بازاریابی شده است و نسبت نزدیکی با ویروس oropouche دارد، بیماری ایجاد می‌کند که به راحتی با بیماری ویروس oropouche اشتباه گرفته می‌شود؛ اهمیت ایدمیولوژیک کلی آن هنوز مشخص نشده است.

گروه تب پشه خاکی فلبوویروسی گروه تب پشه خاکی فلبوویروسی شامل ویروس‌های متعددی است که سبب عفونت انسانی می‌شوند. ویروس تب پشه خاکی cyprus، اتیوپی، سیسیلی و ترکیه‌ای (و ویروس chios ایجادکننده انسفالیت) از نظر ژنتیکی و آنتی‌ژنی ارتباط بسیار نزدیکی دارند. در مقابل، ویروس تب پشه خاکی ناپل از نظر ژنتیکی و آنتی‌ژنی ارتباط دوری با این ویروس‌ها دارد. ویروس تب پشه خاکی ناپل در پشه‌های خاکی، انسان‌ها یا مهره‌داران غیر انسانی از دهه ۱۹۸۰ به بعد یافت نشده و بنابراین ممکن است منقرض شده باشد. ویروس تب پشه خاکی ناپل نوع ویروس گونه‌های تب پشه خاکی ناپل فلبوویروسی است که شامل دیگر ویروس‌های انسانی مثل گرانا‌دا و توسکانا می‌شود. ویروس



همه گیری در این مورد گزارش نشده است اما شیوع آنتی بادی در میان ساکنین دهکده های اندمیک، حاکی از میزان مواجههٔ تجمعی در طول زندگی به میزان بیش از ۵۰ درصد است (در مورد ویروس پونتاتورو).

فلاوی ویروس ها مهمترین فلاوی ویروس ها از نظر بالینی

که سندرم تب و میالژی ایجاد می کنند، ویروس های دانگ ۱-۴ هستند. در حقیقت، دانگ با/ بدون علائم هشداردهنده (دانگ، سابقاً «تب دانگ» نامیده می شد - تا از دانگ شدید افتراق داده شود) احتمالاً شایع ترین بیماری ویروسی منتقله از بندپایان در سراسر جهان است که سالانه حدود ۴۰۰ میلیون عفونت با آن رخ می دهد، که از آنها حدود ۱۰۰ میلیون (۲۵٪) باعث بیماری بالینی می شود. دانگ در بیش از ۱۰۰ کشور در سراسر جهان اندمیک می باشد از جمله آفریقا، آمریکا، مدیترانه شرقی، آسیای جنوب شرقی، و غرب اقیانوس آرام. بیش از نیمی از جمعیت جهان در معرض خطر در نظر گرفته می شوند، اگرچه آسیا حامل ۷۰٪ بار جهانی است و افزایش نگران کننده در طی دهه گذشته داشته است از جمله به عنوان مثال بیش از ۴۰۰۰۰۰ مورد در ۲۰۱۹ در فیلیپین. انتقال سالانه ویروس های دانگ ۱-۴ بین عرض های جغرافیایی ۲۵ درجه شمالی و ۲۵ درجه جنوبی ثابت شده و تهاجم فصلی ویروس ها، به ایالات متحده و اروپا ثبت شده است. در هر چهار ویروس ناقل اصلی پشه تب زرد (*Aedes aegypti*) است. با افزایش گسترش پشه ناقل در مناطق گرمسیر و نیمه گرمسیر و مسافرات بین المللی افراد آلوده، نواحی وسیعی از دنیا مستعد پیدایش ویروس های دانگ ۱-۴ شده اند، و به این ترتیب شیوع دانگ و دانگ شدید (به قسمت تب هموراژیک ویروسی رجوع کنید) به سرعت رو به افزایش می گذارد. شرایط مستعد برای انتقال ویروس دانگ ۱-۴ توسط پشه های تب زرد در هاوایی و در جنوب ایالات متحده وجود دارد. امروزه محدوده *A. albopictus* که یک ناقل کمتر ویروس دانگ ۱-۴ است، از آسیا تا ایالات متحده، اقیانوس هند، قسمت هایی از اروپا و هاوایی گسترش یافته است. پشه های *Ae. aegypti* انسان دوست نیز هستند و معمولاً نزدیک محل زندگی انسانها تولیدمثل می کند. پشه جهت تکثیر از آب تازه ی منابعی مثل کوزه ی آب، گلدان حاوی آب، مخازن از کار افتاده، پوسته نارگیل و لاستیک های اتومبیل قدیمی حاوی آب استفاده می کند. این پشه ها معمولاً در طول روز گزش می کند. انتظار افزایش شیوع ناگهانی موارد دانگ و دانگ شدید در جنوب ایالات متحده، به

خصوص در طول مرز مکزیک وجود دارد؛ در این محل ها ممکن است مخازن آب با پشه های تب زرد آلوده شده باشند. اسکان در فضای بسته به همراه تصفیه ی هوا از انتقال بسیاری از آربوویروس ها (از جمله ویروس های دانگ ۱-۴) جلوگیری می کند.

پس از عفونت با ویروس دانگ و دورهٔ نهفتگی به مدت ۴ تا ۷ روز، سه فاز در حال تکامل توصیف شده است: مرحله تب دار، مرحله بحرانی و مرحله بهبود. اکثر بیماران که با تب و میالژی تظاهر می یابند وارد فاز بحرانی نمی شوند، اگرچه تشخیص زودهنگام مرحله بحرانی مطابق با دانگ شدید باید در تمام بیماران مدنظر قرار گیرد. (برای بحث بیشتر در مورد دانگ شدید - قبلاً «تب هموراژیک دانگ» نامیده می شد و شامل سندرم شوک دانگ می شد - به مبحث «تب هموراژیک ویروسی» در ادامه مراجعه کنید.) در اکثر بیماران، دانگ با شروع ناگهانی تب، سردرد فرونتال، درد پشت حفره ی چشم و کمردرد و میالژی شدید آغاز می شود که در زبان عامیانه به آن «تب استخوان شکن» می گویند. در این وضعیت اغلب در روز اول راش ماکولر گذرا و همچنین آدنوپاتی، وزیکول های کام و پرخونی صلیبه مشاهده می شود. ممکن است ناخوشی یک هفته طول بکشد که معمولاً همراه علائم و نشانه های اضافی دیگری است، که عبارت انداز: بی اشتها، تهوع یا استفراغ، افزایش حساسیت پوستی مشخص. نزدیک به زمان کاهش تب در روزهای ۳-۵، یک سری بثورات ماکولوپاپولر از تنه شروع و به اندام ها و صورت گسترش می یابند. خونریزی از بینی و پتشی های پراکنده اغلب در دانگ بدون عارضه با / بدون نشانه های هشدار مشاهده می شود و ضایعات گوارشی موجود از قبل ممکن است در جریان بیماری حاد، دچار خونریزی شود. تست مثبت تورنیکه (یعنی تشخیص ۱۰ یا بیشتر پتشی جدید در یک اینچ مربع در قسمت فوقانی بازو بعد از باد کردن کاف فشارخون به مدت ۵ دقیقه به میزان وسط فشار سیستولی و دیاستولی) ممکن است شکنندگی میکروواسکولار مرتبط با دانگ را نشان دهد ولی به احتمال بیشتر با بیماری شدید مرتبط است.

یافته های آزمایشگاهی دانگ با / بدون علائم هشدار شامل لکونی، ترومبوسیتوپنی و در بسیاری موارد، افزایش خفیف آمینوترانسفراز سرمی بدون اختلال عملکرد سنتزی کبد است. تشخیص با استفاده از IgM ELISA یا سرولوژی دوگانه در زمان بهبودی، یا به وسیلهٔ شناسایی آنتی ژن با ELISA یا RT-PCR در طی مرحلهٔ حاد بیماری است. در صورت کشت

این بیماری یک پدیدهٔ واقعاً جدید نیست بلکه جدیداً کشف شده است. ویروس‌های مسبب این سندرم، ارتوهانتاویروس‌هایی، از یک ردهٔ مجزای تکاملی هستند که با جوندگان همستری زیرخانوادهٔ Sigmodontinae در ارتباط هستند. ویروس Sin Nombre به‌طور مزمن باعث آلودگی موش گوزنی^۱ آمریکای شمالی می‌شود و مهمترین ویروس عامل سندرم ریوی هانتاویروسی در ایالات متحده است. چندین ویروس مرتبط دیگر در آمریکای جنوبی و شمالی بیماری ایجاد می‌کنند. (Bermejo, Bayou, Araucaria, Araraquara, Andes, Anajatuba, Castelo dos sonhos, Blue river, Black Creek Canal, Monongahela, Maciel, Lechiguana, Laguna Negra, Juquitiba, Pergamino, Paranoa, Oran, New York, Tunari, Rio mamore, Cano Delgadito, Catacamas, Choclo, Maripa)

ولی ویروس Andes نوعی ویروس غیرمعمول در این بیماری است که دارای انتقال انسان به انسان می‌باشد. HPS خصوصاً ساکنان مناطق روستایی را که منازل آنها در معرض نفوذ جوندگان است، یا کسانی را که به خاطر نوع شغلشان در معرض تماس با جوندگان هستند، تحت تأثیر قرار می‌دهد. هر نوع جوندهای دارای عادات زندگی مخصوص خود است؛ در مورد موش گوزنی، این عادت شامل زندگی کردن در محل سکونت انسان‌ها یا اطراف آن است.

HPS با یک دورهٔ مقدماتی ۳-۴ روز (از ۱ تا ۱۱ روز) همراه تب، میالژی، ضعف و در بسیاری از موارد اختلالات گوارشی مثل تهوع و استفراغ و درد شکمی آغاز می‌شود. حالت سرگیجه شایع است و سرگیجه دورانی (vertigo) گاهیگاهی دیده می‌شود. بروز علائم و نشانه‌های مقدماتی شدید گاه سبب مراجعهٔ بیماران به پزشک می‌شود، ولی بیماران معمولاً در زمان شروع مرحلهٔ ریوی شناسایی می‌شوند. نشانه‌های معمول عبارت‌اند از: افت خفیف فشارخون، تاکیکاردی، تاکی‌پنه، هایپوکسمی خفیف، ترومبوسیتوپنی و علائم زودرس رادیولوژیک ادم ریوی. یافته‌های فیزیکی در قفسهٔ سینه اغلب با کمال تعجب اندک‌اند. نشانه‌های ملتحمة‌ای و پوستی درگیری عروقی که در سایر VHF‌های هانتاویروسی دیده می‌شود، در اینجا ناشایع است. در طی ساعات بعدی، وضعیت بیماری ممکن است به سرعت بدتر شود و به سمت هایپوکسمی شدید و نارسایی تنفسی برود.

سلولی پشه یا تلقیح پشه می‌توان ویروس را در مرحله‌ی حاد، به راحتی از خون جدا کرد.

ارتومیکسوویریدها ویروس Bourbon اخیراً به عنوان علت بیماری تب‌دار نادر، شدید و گاهی کشنده‌ی انسانی در قسمت‌های جنوبی و میانه‌ی غربی ایالات متحده شناسایی شد.

رتوویریدها چندین اوربی‌ویروس (ویروس‌های لبومبو، orungo, kemerovo و تریبک) و گُلْتی‌ویروس (ویروس‌های تب کته‌ای کلرادو، Eyach، سالمون رودخانه‌ای) می‌توانند در انسان‌ها تب و میالژی ایجاد کنند. به جز ویروس‌های لبومبو و آرانگو، تمامی این ویروس‌ها به وسیلهٔ کنه‌ها منتقل می‌شوند. مهم‌ترین بیماری رتوویروسی منتقله از بندپایان، تب کته‌ای کلرادو است. هر ساله صدها مورد ابتلا به تب کته‌ای کلرادو در ایالات متحده و کانادا گزارش می‌شود. آلودگی در فاصلهٔ زمانی بین مارس و نوامبر و از طریق گزش کنهٔ ایکسودید آلوده (کنهٔ چوب کوه‌های راکی یا *Dermacentor andersoni*) در نواحی کوهستانی غرب به ارتفاع ۱۲۰۰ تا ۳۰۰۰ متر رخ می‌دهد. پستانداران کوچک به‌عنوان میزبان تکثیرکننده عمل می‌کنند. شایع‌ترین تظاهرات عبارت‌اند از تب و میالژی، اغلب با سردرد؛ متنگوانسفالیت ناشایع نیست و بیماری هموراژیک، پریکاردیت، میوکاردیت، اورکیت و تظاهرات ریوی هم گزارش شده است. بثورات در تعداد کمی از بیماران اتفاق می‌افتاد. لکوپنی و ترومبوسیتوپنی نیز دیده شده است. بیماری معمولاً ۷ تا ۱۰ روز طول می‌کشد و اغلب دو مرحله‌ای است. مهم‌ترین تشخیص افتراقی از آغاز قرن بیستم به بعد شامل تب منقوط کوه‌های راکی (اگرچه تب کته‌ای کلرادو در کلرادو شایع‌تر است) و تولارمی است. ویروس‌های تب کته‌ای کلرادو برای چندین هفته در سلول‌های اریتروپوئیک تقسیم می‌شوند و می‌توان آنها را در سلول‌های اریتروسیت یافت. این ویژگی به‌دلیل قابل تشخیص شدن بیماری از طریق اسمیر اریتروئید رنگ‌آمیزی شده با ایمونوفلورسانس می‌تواند کمک‌کننده باشد و در غربالگری اهداکنندگان خون مهم است.

■ بیماری ریوی

سندرم ریوی هانتا ویروسی (HPS) در سال ۱۹۹۳ کشف شد ولی مطالعات گذشته نگر موارد بیماری توسط ایمونوهیستوشیمی (۱۹۷۸) و سرولوژی (۱۹۵۹) نشان داد که



تشخیص افتراقی‌های HPS شامل وضعیت‌های شکم جراحی و پیلونفریت همچنین بیماری ریکتزیایی، سپسیس، مننگوکوکسمی، طاعون، تولا رمی، آنفلوآنزا و تب راجعه است. بهترین تشخیص اختصاصی بیماری با استفاده از آزمون آنتی‌بادی IgM سرم بیمار در مرحله حاد است که حتی در دوره مقدماتی بیماری هم نتایج مثبتی خواهد داشت. در این آزمون‌ها از آنتی ژن ویروس Sin Nombre استفاده می‌شود که آنتی‌بادی علیه ارتوهانتاویروس‌های مسبب HPS، را شناسایی می‌کند. گاهی ویروس‌های هتروتیپیک فقط با IgG ELISA واکنش نشان می‌دهند، اما این یافته به دلیل شیوع سرمی بسیار کم این ویروس‌ها در جمعیت‌های طبیعی، بسیار مشکوک است. RT-PCR معمولاً وقتی برای آزمایش لخته خون در ۷ تا ۹ روز اول ناخوشی و همچنین برای آزمایش بافت‌ها به کار می‌رود، مثبت خواهد بود؛ این آزمون در شناسایی ویروس‌های عفونت‌زا در مناطق خارج از محدوده سکونت موش گوزنی و همچنین موارد غیر معمول، قابل استفاده است.

در طی مرحله‌ی مقدماتی، تشخیص افتراقی سندرم ریوی هانتاویروسی سخت است ولی هنگام بروز علائم یا طی ۲۴ ساعت بعد از آن، تعدادی از خصوصیات بالینی کمک‌کننده تشخیصی، ظاهر می‌یابند. سرفه یک تظاهر شایع در شروع نیست. ادم بینایی در پرتونگاری ریه بیمار مشهود است. بعد از آن، ادم آلوئولی و دوطرفه با انتشار مرکزی ظاهر می‌شود، درحالی‌که اندازه قلب طبیعی است؛ گاهی، ادم در ابتدا به صورت یک طرفه است. پلورال افیوژن اغلب قابل مشاهده است. ترومبوسیتوپنی، لنفوسیت‌های آتیپیک در گردش و شیفت به چپ (اغلب همراه با لکوسیتوز) تقریباً همیشه وجود دارد؛ ترومبوسیتوپنی، یک کلید تشخیصی زودرس و مهم محسوب می‌شود. همیشه باید به دنبال افزایش غلظت خون و پروتئینوری و هیپوآلبومینمی بود. اگرچه ترومبوسیتوپنی تقریباً همیشه به وجود می‌آید و طولانی شدن زمان نسبی ترومبوپلاستین (PTT) حتمی است، ولی شواهد بالینی مربوط به نقص انعقادی یا یافته‌های آزمایشگاهی مبنی بر انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC) فقط در تعداد بسیار کمی از بیماران شدیداً بدحال پیدا می‌شود. بیماران شدیداً بدحال، اسیدوز و افزایش سطح لاکتات سرمی هم دارند. افزایش مختصر مقادیر تست‌های عملکرد کلیوی شایع است، ولی افراد با HPS شدید اغلب افزایش مشخص غلظت سرمی کراتینین دارند. بعضی ارتوهانتاویروس‌های دنیای جدید به‌جز ویروس Sin Nombre

(مثل ویروس Andes) با درگیری کلیوی بیشتری مرتبط هستند ولی تعداد کمی از این موارد مورد بررسی قرار گرفته‌اند. برخورد درمانی HPS در طی چند ساعت اول بعد از ظهور علائم، اهمیت قابل توجهی دارد. هدف جلوگیری از هیپوکسمی شدید با اکسیژن درمانی و در صورت لزوم، لوله‌گذاری درون نای و کنترل دقیق وضعیت تنفسی است. در خلال این دوره، کاهش فشارخون و شوک همراه با افزایش هماتوکریت نیاز به تجویز سریع مایعات دارد ولی این اقدامات باید تحت نظارت دقیق و با احتیاط صورت گیرد. به دلیل برون‌ده قلبی پایین و تضعیف عضله قلبی و همچنین افزایش نفوذپذیری عروقی ریوی، درمان شوک باید با استفاده از داروهای وازوپرسور و انفوزیون مقادیر نسبتاً کم مایع همراه با کنترل فشار گوه‌ای مویرگی ریوی^۱ باشد. در موارد خفیف می‌توان برای بیمار مانیتورینگ مداوم و اکسیژن درمانی بدون لوله‌گذاری تجویز کرد. بسیاری از بیماران به لوله‌گذاری برای برخورد با هیپوکسمی و شوک نیاز دارند. اکسیژن‌دهی غشای خارج بدنی^۲ در موارد شدید به کار می‌رود که ایده‌آل این است که قبل از شروع شوک استفاده شود. این روش در بیمارانی که شاخص قلبی $2/3 \text{ L/min/m}^2$ یا نسبت فشار اکسیژن شریانی به کسر اکسیژن تنفسی ($\text{Pao}_2/\text{Fio}_2$) کمتر از ۵۰ باشد و کسانی که به حمایت‌های معمول پاسخ ندهند، کاربرد دارد. میزان مرگ‌ومیر حتی با وجود درمان خوب در حدود ۳۰ تا ۴۰٪ است. بیشتر بیمارانی که در ۴۸ ساعت نخست بستری زنده مانده‌اند، از دستگاه تنفس مصنوعی جدا شده و در طی چند روز از بیمارستان مرخص شده‌اند و هیچ عوارض و علائمی برجسته نگذاشته‌اند. داروی ضدویروسی ریباویرین در محیط آزمایشگاه ارتوهانتاویروس را مهار کند ولی در یک مطالعه آزاد انجام شده، هیچ اثر مشخصی در درمان بیماران نداشته است.

■ تب خونریزی‌دهنده ویروسی

تب‌های هموراژیک ویروسی (VHF) مجموعه‌ای از یافته‌ها است که بر پایه عدم ثبات عروقی و کاهش استحکام عروقی شکل گرفته‌اند. آسیب وارده به سیستم میکروواسکولار (مستقیم یا غیرمستقیم) منجر به افزایش نفوذپذیری عروقی و گسستگی عروقی (به‌ویژه زمانی که کارکرد پلاکت‌ها کاهش می‌یابد)، همراه خونریزی‌های کانونی می‌گردد (مثبت بودن نشانه تورنیکه). فشارخون کاهش می‌یابد و در موارد شدید شوک پدید می‌آید.

1- Pulmonary capillary wedge pressure
2- extracorporeal membrane oxygenation

عفونت‌های ویروس سنول، دانگ ۴-۱ و تب زرد که ناقلین و میزبانان شهری دارند، مسافرت به مناطق روستایی خصوصاً تشخیص VHF را مطرح می‌کند. به علاوه بیماری‌های متعددی هم که در تشخیص افتراقی قرار می‌گیرند (همانند مالاریا فالسی‌پاروم، شیگلوز، تب تیفوئید، لپتوسپیروز، تب راجعه و بیماری ریکتزیایی)، قابل درمان و از طرفی هم بالقوه کشنده‌اند.

تشخیص زودرس VHF اهمیت دارد زیرا به درمان‌های اختصاصی ویروس و اقدامات حمایتی نیاز دارند. این اقدامات عبارتند از: بستری کردن فوری بیمار بدون ایجاد تروما؛ مایع درمانی صحیح با توجه به افزایش نفوذپذیری مویرگی بیمار؛ تجویز داروهای کاردیوتونیک؛ مصرف داروهای افزایش دهنده فشارخون تاحدی که جریان خون کلیوی حفظ شود؛ درمان عفونت‌های باکتریال ثانویه و تقریباً شایع (و عفونت‌های قارچی نادرتر)؛ جایگزینی فاکتورهای انعقادی و پلاکت در صورت لزوم و اقدامات احتیاطی معمول جهت درمان بیماران دارای خونریزی. انعقاد داخل عروقی منتشر را تنها در صورتی باید درمان کرد که شواهد واضح آزمایشگاهی مبنی بر بروز آن موجود بوده و امکان کنترل آزمایشگاهی درمان هم وجود داشته باشد؛ سودمند بودن چنین درمانی هم ثابت نشده است. شواهد موجود نشان می‌دهند که بیماران مبتلا به VHF دچار کاهش برون‌ده قلبی هستند و در مواقع تلاش برای درمان شوک مرتبط با سپسیس با کتریایی پاسخ خوبی به مایع درمانی نمی‌دهند. درمان اختصاصی برای تعدادی از VHF وجود دارد. پرستاری دقیق و حساب‌شده و سایر اقدامات احتیاطی برای عدم آلودگی کارکنان درمانی و مراجعان در مواجهه با VHF توصیه می‌شود. به‌جز مواردی که ناشی از ویروس‌های دانگ ۴-۱، ارتوهانتاویروس‌ها، ویروس دره‌ی ریفت، ویروس تب زرد می‌باشند.

عوامل جدید ایجادکننده‌ی VHF همچنان در حال پیدا شدن هستند. به جز ویروس‌هایی که در ذیل می‌آیند، جدیدترین موارد اضافه شده ممکن است شامل bandavirus که ویروس سندرم تب شدید با ترومبوسیتوپنی است - که در حال ایجاد موارد VHF در چین، کره و ژاپن و ویتنام است؛ و احتمالاً ویروس تیرو ویروس Bas-Congo باشد که با سه مورد VHF در جمهوری دموکراتیک کنگو مرتبط شده است. با این حال هنوز فرضیات کخ برای اثبات رابطه علت و معلولی در مورد ویروس Bas-Congo برآورده نشده است.

اختلالاتی مثل برافروختگی پوستی و پرخونی ملتحمه از علائم شایع قابل مشاهده اختلالات کنترل گردش خون موضعی هستند. هموراژی به‌صورت نادر اتفاق می‌افتد و گمان می‌رود که بروز آن در بیشتر موارد بجای آنکه نوعی اتلاف حجم خون خطرناک باشد، در واقع نشانه آسیب عروقی منتشر است. در بعضی VHF‌ها، اعضای خاصی ممکن است آسیب ببینند. به‌عنوان مثال کلیه در HFRS هدف اولیه است، یا کبد در تب زرد و بیماری فیلوویروسی هدف اولیه می‌باشد. ولی در همه این بیماری‌ها وجود اختلال منتشر در گردش خون اهمیت زیادی دارد. پاتوژن VHF به خوبی شناخته نشده است و بسته به نوع ویروس مسبب سندرم فرق دارد. در بعضی موارد عفونت‌های ویروسی، آسیب مستقیم به سیستم عروقی یا حتی سلول‌های پارانشیمی ارگان‌های هدف حائز اهمیت است؛ درحالی‌که به نظر می‌رسد در سایرین، مدیاتورهای محلول نقش اساسی را در ایجاد خونریزی یا توزیع مجدد مایعات، بازی می‌کنند.

مرحله‌ی حاد در بیشتر موارد VHF با تکثیر مداوم ویروس و ویرمی ارتباط دارد. VHF با تب و میالژی شروع شده و معمولاً بروز ناگهانی دارند. (عفونت‌های مامارناویروسی استثنا هستند زیرا اغلب به تدریج ایجاد می‌شوند). بیمار در طی چند روز نیاز به توجه پزشکی پیدا می‌کند که علت آن افزایش کسالت بیمار است که همراه با درد شکم یا قفسه سینه، بی‌اشتهایی، گیجی، سردرد شدید، حساسیت پوستی^۱، فتوفوبی و تهوع یا استفراغ و سایر اختلالات گوارشی، است. معاینات اولیه بیمار اغلب فقط بیماری با وضعیت حاد را مشخص می‌کند که دارای پرخونی ملتحمه، تندرین در لمس عضلات یا شکم و افت تقریبی فشارخون یا هایپوتانسیون وضعیتی گاه همراه افزایش ضربان قلب است. پتشی (اغلب در ناحیه آگزینا بهتر دیده می‌شود)، برافروختگی سر و قفسه‌ی سینه، تورم اطراف چشم و پروتئینوری شایع است. سطح AST معمولاً در زمان شروع بیماری یا در طی یک یا دو روز بعد از آن افزایش دارد. افزایش غلظت خون ناشی از نشت عروقی (که اغلب قابل مشاهده است)، در HFRS و در دانگ شدید واضح‌تر است. بیمار شدیداً بدحال، تدریجاً دچار علائم شدیدتری شده و در نهایت شوک و سایر یافته‌های مشخصه ویروس عامل بیماری، پدید می‌آید. شوک، خونریزی‌های چندکانونی، و درگیری CNS (انسفالوپاتی، کما و تشنج) همگی از نشانه‌های پیش‌آگهی بد بیمار هستند.

یکی از کلیدهای تشخیصی اصلی برای VHF، مسافرت به منطقه آندمیک در دوره نهفتگی یک سندرم خاص است. جز

بونیائویرال‌ها مهمترین بونیائویرال‌های ایجادکننده VHF عبارت‌اند از آرناویریدها (ویروس Junin و ویروس لاسا، و ویروس ماچوپو)، هانتاویریدها، نایروویریدها (ویروس تب خون‌ریزی‌دهنده کریمه کنگو) و فنوئی ویریدها (ویروس تب دره‌ی ریفت و ویروس سندرم تب شدید با ترومبوسیتوپنی). دیگر بونیائویرال‌ها - مثل واریانت Garissa از ویروس Ngari و ویروس Ilesha (هر دو ارتوبونیائویروس هستند) یا ویروس‌های Guanarito, Chapare, Sabia, Lujo (همه mammmrenavirus هستند) موارد اسپورادیک از همه‌گیری VHF را ایجاد کرده‌اند.

تب‌های خون‌ریزی‌دهنده آرژانتینی و بولیویایی این بیماری‌های شدید (با میزان کشندگی تا ۳۰-۱۵٪) به ترتیب توسط ویروس Junin و ویروس ماچوپو ایجاد می‌شوند. تظاهرات بالینی آن‌ها مشابه است ولی اپیدمیولوژی آن‌ها به علت توزیع و رفتار جوندگان مخزن ویروس‌ها، متفاوت است. تب هموراژیک آرژانتینی تاکنون تنها در مناطق روستایی آرژانتین ثبت شده است در حالی که تب هموراژیک بولیویایی محدود به مناطق روستایی بولیوی است. عفونت با این عوامل تقریباً همیشه منجر به بیماری می‌شود، و تمام سنین و هر دو جنس مبتلا می‌شوند. انتقال شخص به شخص یا انتشار بیمارستانی نادر است ولی رخ می‌دهد. انتقال تب هموراژیک آرژانتینی از مردانی که در حال بهبودی بودند به همسرانشان، لزوم مشاوره از نظر عدم برقراری تماس‌های جنسی به مدت چند هفته پس از بهبودی را در بیماران مبتلا به تب هموراژیک مامارنا ویروسی مطرح می‌کند. بیماری اصلی، در مقایسه با تب لاسا چند تفاوت دارد: نخست آنکه ترومبوسیتوپنی (که اغلب قابل توجه است) حتمی است و خون‌ریزی نیز شایع است. دوم آنکه اختلال عملکرد CNS در بیماری ایجاد شده توسط ویروس Junin و Machupo شایع‌تر است و اغلب با احساس گیجی قابل توجه، لرزش اندام‌های فوقانی و زبان و علائم مخچه‌ای همراه است. بعضی موارد بیماری علائم عصبی غالب است، که پیش آگهی خوبی ندارد.

تشخیص آزمایشگاهی بالینی مفید است چرا که ترومبوسیتوپنی، لکوپنی و پروتئینوری، یافته‌های معمول بیماری هستند. تب هموراژیک آرژانتینی با استفاده از پلاسمای دوره نقاهت سایر بیماران بهبودیافته در عرض ۸ روز اول بیماری به راحتی درمان می‌شود. در غیاب درمان غیرفعال با آنتی‌بادی، به

نظر می‌رسد ریباویرین داخل وریدی با دوز توصیه شده در تب لاسا در همه VHF‌های آمریکای جنوبی ناشی از مامارناویروس‌ها مؤثر باشد. واکسن زنده ضعیف‌شده ایمن و مؤثر جهت تب هموراژیک آرژانتینی وجود دارد. پس از واکسیناسیون بیش از ۲۵۰,۰۰۰ فرد پرخطر در مناطق اندمیک، بروز این VHF مشخصاً کاهش یافته است. در مطالعات حیوانی این واکسن اثر حفاظتی متقاطع بر علیه تب هموراژیک بولیویایی هم دارد.

تب لاسا^۱ مشخص شده است که ویروس لاسا مسبب ایجاد بیماری آندمیک و اپیدمیک در نیجریه، سیرالئون، گینه و لیبیا است، اگرچه احتمالاً گستردگی وسیع‌تری در آفریقای غربی دارد. در کشورهایی که ویروس لاسا آندمیک است، تب لاسا یک علت عمده بیماری‌های تبار محسوب می‌شود. به عنوان مثال، در یک بیمارستان سیرالئون، تب لاسای تأیید شده توسط آزمایشگاه همواره مسئول یک پنجم بستری‌ها بخش‌های مختلف پزشکی بوده است. هر ساله در مناطق غربی آفریقا به تنهایی احتمالاً ده‌ها هزار مورد عفونت ویروس لاسا دیده می‌شود. این ویروس می‌تواند از طریق تماس نزدیک شخص به شخص منتقل شود. ویروس اغلب حین دوره نقاهت در ادرار یافت می‌شود و تصور می‌شود که در ابتدای بهبودی هم در مایع سمینال وجود داشته باشد. انتشار بیمارستانی هم اتفاق می‌افتد ولی اگر از روشهای استریل خونگیری و تزریق مایعات استفاده شود، ناشایع است. افراد در هر سن و جنس درگیر می‌شوند. میزان بروز بیماری در فصول خشک در بالاترین سطح است، ولی انتقال آن در کل سال صورت می‌گیرد.

در بین عوامل VHF، تنها مامارناویروس‌ها معمولاً با شروع تدریجی بیماری همراه هستند که بعد از یک دوره کمون ۵-۱۶ روزه آغاز می‌گردد. خون‌ریزی تنها در حدود ۱۵ تا ۳۰٪ بیماران تب لاسا دیده می‌شود؛ بثورات ماکولوپاپولر اغلب در بیماران مبتلا با پوست روشن مشاهده می‌شود. افیوژن‌ها شایع هستند و پریکاردیت غالب در مردها ممکن است در اواخر بیماری ایجاد شود. مرگ‌ومیر زنان حامله بیش از ۳۰-۱۵٪ معمول است و به خصوص در سه ماهه آخر بارداری افزایش می‌یابد. میزان مرگ‌ومیر جنینی به ۹۰٪ می‌رسد. خالی کردن رحم ممکن است میزان بقا را در زنان باردار افزایش دهد، ولی داده‌ها در مورد تب لاسا و حاملگی همچنان ناکافی است. با وجود این ارقام، پیشنهاد

دارند. ویروس سنول یک استثنا است زیرا با موش صحرایی قهوه‌ای (*Rattus Norvegicus*) مرتبط است؛ بنابراین این ویروس به علت مهاجرت این جوندگان از طریق کشتی‌ها، گسترش جهانی دارد. علی‌رغم توزیع گسترده ویروس سنول، تنها HFRS خفیف یا متوسط در آسیا رخ می‌دهد و در بیشتر مناطق جهان بیماری انسانی آن به سختی قابل شناسایی است.

بیشتر موارد HFRS در ساکنان نواحی روستایی یا مسافران وارد شده به این نواحی اتفاق می‌افتد؛ عفونت ویروس Seoul از موارد استثناء است که در مجموعه‌های شهری، روستایی یا آزمایشگاهی کسب می‌شود. عفونت ویروس Hantaan کلاسیک در کره و در مناطق روستایی چین، در بهار و پائیز شایع‌تر است و با تراکم جوندگان و فعالیت‌های کشاورزی در ارتباط است. ابتلای انسان‌ها به‌طور اولیه از طریق آئروسول‌های ادرار جوندگان است اگرچه ویروس در مدفوع و بزاق آنها هم یافت می‌شود. بیماران مبتلا به HFRS آلوده‌کننده نیستند.

موارد شدید HFRS دارای چهار مرحله‌ی مشخص هستند:

- (۱) دوره‌ی تب‌دار ۳ تا ۴ روز طول می‌کشد و با شروع ناگهانی تب، سردرد، میالژی شدید، عطش، بی‌اشتهایی و اغلب تهوع و استفراغ همراه است. فتوفوبی، درد پشت حفره چشم و درد در حرکات کره چشم شایع است و ممکن است، تاری دید همراه با التهاب اجسام مزگانی^۱ به وجود آید. برافروختگی چهره، ناحیهٔ V شکل گردن و پشت و نیز پرخونی حلق، ادم اطراف چشم و پرخونی ملتحمه از علائم مشخصه بیماری هستند. پتشی غالباً در نواحی تحت فشار، ملتحمه و زیربغل ایجاد می‌شود. درد پشت و تندرns (هنگام دق) در زاویهٔ دنده‌ای مهرهای نشان‌دهندهٔ ادم وسیع خلف صفاقی است. شواهد آزمایشگاهی به نفع انعقاد داخل عروقی منتشر خفیف تا متوسط وجود دارد. سایر یافته‌های آزمایشگاهی شامل پروتئینوری و رسوب ادراری فعال است.
- (۲) مرحلهٔ افت فشارخون از چند ساعت تا ۴۸ ساعت طول می‌کشد و با سقوط فشارخون و گاهی با شوک آغاز می‌شود. برادیکاردی نسبی که مشخصهٔ دورهٔ تب‌دار بیماری است با تاکیکاردی جایگزین می‌شود. فعالیت کینین قابل توجه است. افزایش هماتوکریت نشان‌دهندهٔ ازدیاد نشت عروقی است. لکوسیتوز همراه شیفت به چپ پدید می‌آید و

شده است که اختتام بارداری در زنان آلوده به ویروس لاسا مورد توجه قرار گیرد. شمارش WBCها طبیعی یا به مقدار بسیار کمی افزایش یافته است و شمارش پلاکتی طبیعی یا کمی کاهش یافته است. در ۲۰٪ موارد، همزمان با بهبودی بالینی، ناشنوایی ایجاد می‌شود که در تعدادی از بیماران دائمی و دوطرفه خواهد بود. عفونت مجدد هم ممکن است رخ دهد ولی با موارد شدید بیماری همراه نخواهد بود.

ویرمی شدید یا فعالیت بالای AST سرمی می‌تواند حاکی از فرجام کشنده باشد. داده‌های کارآزمایی‌های کنترل شده تصادفی جهت مشخص کردن درمان بهینه مختص LASV جهت همراهی با مراقبت حمایتی تهاجمی و مراقبت ویژه نیاز است. مطالعات مشاهده‌ای بیماران تب لاسا در دهه‌های ۱۹۸۰ روش فعلی درمان بیماران با ریباویرین (ترجیحاً روش داخل وریدی) را اطلاع داد. به نظر می‌رسد که این آنالوگ نوکلئوزیدی ضدویروسی در کاهش میزان کشندگی (در مقایسه با مقادیر مربوط به موارد شاهد گذشته‌نگر) تا حدودی مؤثر است. با این حال، عوارض جانبی محتمل نظیر آنمی قابل برگشت (که معمولاً به انتقال خون نیاز ندارد)، آنمی همولیتیک ناشی از دارو، و سرکوب مغز استخوان، باید مدنظر باشند. ریباویرین با دوز ۳۲mg به ازای هر کیلوگرم به آرامی از طریق داخل وریدی انفوزیون می‌شود؛ این میزان دارو باید با دوز ۱۶mg به ازای هر کیلوگرم هر ۶ ساعت به مدت ۴ روز و سپس با دوز ۸mg به ازای هر کیلوگرم هر ۸ ساعت به مدت ۶ روز پیگیری شود. واکسن‌های غیرفعال ویروس لاسا در مطالعات پیش بالینی ناموفق بودند، ولی چندین پلتفرم امیدوارکننده واکسن تحت ارزیابی تجربی هستند.

تب خونریزی‌دهنده همراه با سندرم کلیوی (HFRS) امروزه، مهمترین VHF است، که سالانه بیشتر از ۱۰۰,۰۰۰ مورد بیماری شدید در آسیا ایجاد می‌کند و تعداد موارد عفونت‌های خفیف‌تر در اروپا هم به هزاران مورد می‌رسد. این بیماری انتشار وسیعی در اروپا و آسیا دارد. ویروس‌های اصلی مسبب بیماری عبارت‌اند از: ویروس Puumala (اروپا)، ویروس Dobrava (بالکان)، و ویروس Hantaan (آسیای شرقی). ویروس‌های Amur، Saaremaa، Kurkino، Muju، Gou، Tula، Sochi نیز HFRS ایجاد می‌کنند، ولی فراوانی آن‌ها بسیار کمتر است و در مناطق جغرافیایی محدودتری که توسط توزیع میزبان‌های مخازن آن‌ها تعیین می‌شود، وجود

1- ciliary body

ترومبوسیتوپنی ادامه می‌یابد. لنفوسیت‌های آتیپیک (که در حقیقت سلول‌های $CD8+ T$ فعال شده و به مقدار کمتری سلول‌های $CD4+ T$ فعال شده هستند) وارد گردش خون می‌شوند. پروتئینوری قابل توجه است و وزن مخصوص ادرار تا حد 1.010 افت می‌کند. گردش خون کلیوی، محققن است و از طرفی در معرض تغییرات موضعی و سیستمیک گردش خون است که باعث ایجاد نکروز توبول‌ها (بفویزه در محل اتصال کورتکس و مدولا) و الیگوری می‌شود.

۳) در خلال مرحله ی الیگوری، تمایل به ایجاد خونریزی کماکان وجود دارد، که احتمالاً بیشتر به علت اختلالات خونریزی دهنده ناشی از اورمی است. الیگوری به مدت ۳ تا ۱۰ روز قبل از بازگشت عملکرد کلیوی باقی می‌ماند که شروع مرحله پلی‌اوریک را نشان می‌دهد.

۴) مرحله پلی‌اوری (دیورز و دفع ادرار با وزن مخصوص پایین^{۱)} با خطر بروز کاهش مایعات بدن و اختلالات الکترولیتی همراه است.

موارد خفیف HFRS ممکن است کمتر به شکل معمول باشد و می‌توانند تنها با تب، اختلالات گوارشی و هایپوستنوری به دنبال الیگوری گذرا بروز کنند. عفونت‌های ویروس Puumala (شایعترین علت HFRS در اروپا) باعث بروز تابلوی بالینی محدودتری می‌شود، ولی تظاهرات عمومی مشابهی دارد. سندرم فوق را می‌توان به همان نام قبلی‌اش *nephropathia epidemica* نامگذاری کرد. تظاهرات خونریزی در فقط ۱۰٪ بیماران دیده می‌شود و هیپوتانسیون بیشتر از شوک دیده می‌شود؛ الیگوری فقط در تقریباً نیمی از بیماران وجود دارد. تصویر غالب بیماری می‌تواند بروز تب، درد شکمی، پروتئینوری، الیگوری خفیف، و گاهی اوقات تاری دید یا گلوکوم و به دنبال آن پلی‌اوری و هایپوستنوری در دوره‌ی بهبودی باشد. میزان کشندگی کمتر از ۱٪ است.

HFRS باید در بیمارانی که با نواحی روستایی در مناطق آندمیک تماس داشته‌اند مورد شک باشد. تشخیص فوری بیماری منجر به بستری نمودن سریع بیمار و درمان شوک و نارسایی کلیه مورد انتظار می‌شود. پارامترهای آزمایشگاهی بالینی مفید عبارت‌اند از: لکوسیتوز که ممکن است به شکل لکوموئید و همراه با شیفت به چپ باشد؛ ترومبوسیتوپنی؛ و پروتئینوری. تشخیص HFRS به آسانی توسط IgM-Capture ELISA صورت می‌گیرد که باید در زمان پذیرش بیماری یا ۲۴

تا ۴۸ ساعت بعد از آن مثبت باشد. جداسازی اورتو هانتا ویروس‌ها مشکل است، ولی آزمون RT-PCR بر روی لخته خون جمع‌آوری شده در اوایل سیر بالینی یا بر روی بافت‌های جسد بیمار نتایج مثبتی را ارائه می‌کند. چنین آزمون‌هایی معمولاً فقط در صورتی انجام می‌گیرد که به شناسایی دقیق گونه ویروس آلوده‌کننده نیاز داشته باشیم.

مهمترین اجزای درمان عبارت‌اند از: مدیریت شوک، اتکا بر وازوپرسورها، انفوزیون محلول‌های کریستالوئید در حد اندک، مصرف آلبومین سرمی انسانی به صورت داخل وریدی و درمان جایگزینی کلیوی به موقع برای پیشگیری از هیدراسیون بیش از حد که ممکن است باعث ادم ریوی شود و کنترل هایپرتانسیون بیمار که احتمال خونریزی داخل جمجمه‌ای را افزایش می‌دهد. مصرف ریباویرین داخل وریدی میزان کشندگی و عوارض را در موارد شدید کاهش می‌دهد که این درمان باید در عرض ۴ روز ابتدای بیماری شروع شود. میزان کشندگی می‌تواند تا حد ۱۵٪ باشد ولی در صورت درمان مناسب این میزان به کمتر از ۵٪ می‌رسد. بروز عوارض به طور قطع ثابت نشده است.

تب خونریزی‌دهنده کریمه - کونگو (CCHF) این سندرم VHF شدید، انتشار جغرافیایی گسترده‌ای دارد و به صورت بالقوه در هر مکانی که کنه‌های حامل ویروس وجود دارند، یافت می‌شود. به علت تمایل این کنه‌های منتقل‌کننده ویروس CCHF به تغذیه از حیوانات اهلی و پستانداران وحشی خاص، ارزیابی سرولوژیک دام‌ها مؤثرترین مکانیسم جهت نظارت منطقه‌ای بر گردش ویروس است. آلودگی انسان از طریق نیش کنه یا در طی له کردن کنه آلوده ایجاد می‌شود. حیوانات اهلی بیمار نمی‌شوند ولی دچار ویرمی می‌شوند. بنابراین خطر اکتساب CCHF در زمان زدن پشم گوسفندان، ذبح حیوان یا تماس با پوست یا لاشه حیوانی آلوده‌ای که به تازگی ذبح شده، وجود دارد. اپیدمی‌های بیمارستانی شایع است و معمولاً با تماس گسترده خونی یا آلودگی با سر سوزن‌ها ارتباط دارد.

اگرچه به‌طور کلی CCHF مشابه سایر سندرم‌های VHF است، با این حال، منجر به آسیب کبدی وسیعی می‌شود که باعث بروز زردی در بعضی از بیماران می‌گردد. ارزیابی بالینی آزمایشگاهی، انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC)، افزایش فعالیت AST و کراتین فسفوکیناز و افزایش غلظت بیلی‌روبین را نشان

بافت‌های بعد از مرگ با محیط اسیدی که ایجاد می‌کنند سبب غیرفعال شدن سریع بونیای ویروس‌ها در لاشه‌ها می‌شود. هیچ انتقال شخص به شخص یا انتشار بیمارستانی در این ویروس ثابت نشده است.

ویروس تب دره‌ی ریفت، یک ویروس غیرمعمول است زیرا موجب پیدایش چندین سندرم بالینی می‌شود. بیشتر عفونت‌ها به شکل سندرم‌های تب - میالژی تظاهر می‌یابند. گروه کوچکی از عفونت‌ها سبب بروز VHF همراه با درگیری واضح کبد یا انسفالیت می‌شوند. نارسایی کلیه و DIC نیز از خصوصیات شایع هستند. حدود ۱۰٪ عفونت‌های خفیف قادر به ایجاد واسکولیت شبکه‌ای هستند و بعضی از بیماران به طور دائم بینایی خود را از دست می‌دهند. در معاینه فوندوسکوپ، ادم، خونریزی و انفارکتوس شبکه‌ای و نیز دژنراسیون عصب بینایی دیده می‌شود. نسبت کوچکی از بیماران (کمتر از یک نفر در ۲۰۰ نفر) دچار انسفالیت ویروسی متعاقب واسکولیت شبکه‌ای می‌شوند.

هیچگونه درمان قطعی جهت تب دره ریفت وجود ندارد. بیماری شبکه‌ای و انسفالیت هر دو بعد از خاتمه سندرم تب‌دار حاد و پیدایش آنتی‌بادی خنثی‌کننده سرمی ایجاد می‌شوند (ولی ایمونوپاتوفیزیولوژی نامعلوم است). بهترین پیشگیری از بیماری اپیدمیک واکسیناسیون دام‌های اهلی است. توانایی ویروس جهت تکثیر بعد از ورود به مصر بر این نکته تأکید دارد که سایر مناطق مستعد به انتشار ویروس نظیر ایالات متحده باید قادر به نشان دادن واکنش سریع به چنین حادثه‌ای باشند. به نظر می‌رسد که این بیماری را همانند انسفالیت اسبی و نزوئلایی می‌توان فقط با مقادیر کافی از واکسن زنده ضعیف‌شده مؤثر کنترل نمود ولی چنین ذخایر آماده‌ای از واکسن وجود ندارد. نوعی واکسن غیرفعال شده بوسیله فرمالین، باعث ایجاد ایمنی در انسان می‌شود، ولی مقادیر آن محدود است و سه تزریق از آن نیاز است. این واکسن برای کارکنان آزمایشگاه که در مواجهه با ویروس هستند و برای دامپزشکان مشغول به کار در مناطق زیر صحرای آفریقا توصیه می‌شود. یک واکسن زنده جدید و تقویت شده به نام MP-12 بر روی انسان‌ها در حال آزمایش بوده (فاز ۲ کارآزمایی‌ها کامل شده است). این واکسن بی‌خطر است و برای استفاده در گوسفند و گاو تأیید شده است. علاوه بر این، چندین واکسن به‌طور ویژه برای حیوانات در حال تولید هستند.

می‌دهد. در موارد کشنده بیماری عموماً تغییرات قابل توجهی در غلظت‌های این مارکرها حتی در روزهای اول ناخوشی نسبت به کسانی که زنده می‌مانند وجود دارد. این بیماران بیشتر دچار لکوسیتوز می‌شوند تا لکوپنی. به علاوه ترومبوسیتوپنی نیز قابل توجه است و در موارد کشنده، زودتر ایجاد می‌شود. اساس درمان، مراقبت حمایتی است که ممکن است شامل حمایت از اختلال عملکرد ارگانی باشد. فواید ریباویرین داخل وریدی برای درمان به شدت مورد بحث است و اثبات نشده است. ولی تجربیات بالینی و مقایسه گذشته‌نگر بیمارانی که مقادیر آزمایشگاهی قابل توجهی داشته‌اند، اثرگذاری ریباویرین را مطرح می‌کند. اما یک کارآزمایی بالینی تصادفی کاهش میزان مرگ‌ومیر را حمایت نکرد. تجویز واکسن‌های انسانی یا دامی توصیه نمی‌شود.

تب دره‌ی ریفت^۱ محدوده طبیعی زندگی ویروس تب دره ریفت قبلاً محدود به مناطق زیر صحرای آفریقا بود که در این مناطق چرخه طبیعی آن در اثر بارندگی‌های قابل توجه افزایش می‌یابد. پدیده نوسانی جنوبی El Nino در سال ۱۹۹۷ رخ داد، موجب تسهیل انتشار بعدی بیماری به شبه‌جزیره عرب و بیماری اپیدمیک در سال ۲۰۰۰ میلادی شد. ویروس را در ماداگاسکار و مصر هم یافته‌اند که باعث اپیدمی‌های وسیعی در ۱۹۷۷ تا ۱۹۷۹، ۱۹۹۳ و بعد از آن شده است. این ویروس در طبیعت با انتقال از راه تخمدان در پشه‌های Aedes سیلاب‌ها بقا یافته و احتمالاً جانور مهره‌داری هم به‌عنوان تقویت‌کننده دارد. افزایش انتقال خصوصاً طی باران‌های شدید منجر به اپیدمی‌های حیوانی می‌شود که با ویرمی شدید در گاو، بز یا گوسفند مشخص می‌شود. انواع متعددی از پشه‌ها در اثر تغذیه از این حیوانات آلوده می‌شوند و در نتیجه احتمال آلودگی انسان‌ها افزایش می‌یابد. به کمک ماهواره‌های هواشناسی می‌توان تغییرات اکولوژیک مربوط به افزایش بارندگی را شناسایی کرده و به این وسیله می‌توان احتمال انتقال ویروس تب دره ریفت را پیش بینی نمود؛ همچنین از طریق ماهواره‌های با رزولوسیون بالا می‌توان فرورفتگی‌های خاصی در سیلاب‌ها را که منشأ پشه‌ها هستند، شناسایی نمود. به علاوه، ویروس می‌تواند از طریق تماس با خون یا آئروسول‌های حیوانات اهلی منتقل شود. بنابراین خطر انتقال طی تولد بالا است و در برخورد با جنین سقط شده و جفت باید با احتیاط عمل کرد. خطر حین ذبح حیوان نیز بالا است ولی بعد از کاهش می‌یابد چون گلیکولیز بی‌هوازی در



سال گذشته، پشه‌های تب زرد (*Ae. aegypti*) به طور پیشرونده‌ای، آمریکای لاتین و مناطق دیگر را مورد هجوم مجدد قرار داده است و سفرهای مکرر افراد آلوده، باعث ورود واریانت‌های متعدد ویروس دانگ ۱ تا ۴ از مناطق جغرافیایی زیادی شده است. بنابراین، الگوی انتقال هیپراندمیک سروتیپ‌های متعدد ویروس دانگ، ایجاد شده در قاره آمریکا و جزایر کارائیب منجر به ظهور دانگ شدید به عنوان یک مشکل فوق‌العاده اساسی در این مناطق شده است. در بین میلیون‌ها عفونت با ویروس دانگ ۱-۴، سالانه حدود پانصد هزار مورد دانگ شدید با میزان کشندگی حدود ۲/۵٪ رخ می‌دهد. ابقاء نفوذپذیری عروقی و شوک به عوامل متعددی بستگی دارد که عبارت‌اند از: حضور یا فقدان آنتی‌بادی‌های تقویت‌کننده و غیر خنثی‌کننده، سن (حساسیت به دانگ شدید به میزان قابل توجهی پس از ۱۲ سالگی کم می‌شود)، جنس (جنس مؤنث اغلب بیشتر از جنس مذکر مبتلا می‌شود)، نژاد (سفیدپوستان بیشتر از سیاه‌پوستان درگیر می‌شوند)، وضعیت تغذیه‌ای زمان و توالی عفونت (به عنوان مثال، وقوع عفونت دانگ ۱ و به دنبالش دانگ ۲ خطرناک‌تر از عفونت با دانگ ۴ و به دنبال آن دانگ ۲ می‌باشد). علاوه بر این، اختلاف قابل توجهی بین انواع جمعیت‌های ویروس دانگ وجود دارد. مثلاً واریانت‌های ویروس دانگ آسیای جنوب شرقی ۲ توانایی بیشتری نسبت به سایرین در ایجاد دانگ شدید دارند. مدارک اخیر اشاره به نقش کلیدی پروتئین NS۱ ویروس دانگ در پدیده نشت عروقی مرتبط با دانگ شدید دارد.

در موارد خفیف‌تر دانگ شدید بی‌قراری، بی‌حالی، ترومبوسیتوپنی (کمتر از ۱۰۰,۰۰۰ در میکرولیتر) و تغلیظ خون در روزهای ۲ تا ۵ پس از شروع دانگ (و اغلب در زمان کاهش تب) پدید می‌آید. بشورات ماکولوپاپولار که غالباً در دانگ با / بدون علائم هشدار دیده می‌شود، ممکن است در دانگ شدید هم ظاهر شود. با این حال، دانگ شدید اغلب به عنوان نتیجه سندرم نشت عروقی تشخیص داده می‌شود که منجر به تخلیه حجم داخل عروقی، هایپو آلبومینمی، افیوژن‌های سرروزی (پلورال، آسیتی)، و در موارد شدید کلاپس گردش خون (یعنی شوک) می‌گردد که اغلب با فشار نبض باریک، هیپاتومگالی و سیانوز همراه است. تشخیص به اندازه کافی زودهنگام این مرحله بحرانی جهت آغاز مراقبت حمایتی مناسب، حیاتی است. (شوک معمولاً ۲ یا ۳ روز طول می‌کشد). تمایل به خونریزی (با تست تورنیکه مثبت و پتشی مشخص می‌شود) یا خونریزی

سندرم تب شدید همراه ترومبوسیتوپنی این بیماری منتقله از کنه توسط بانداویروس سندرم تب شدید با ترومبوسیتوپنی ایجاد می‌شود. طی چند سال گذشته عفونت‌های متعدد انسانی از چین گزارش شده است و چندین مورد نیز در ژاپن، جمهوری کره و ویتنام شناسایی شده است. تظاهرات بالینی از تب خفیف غیراختصاصی تا VHF شدید همراه با میزان کشندگی بالا (۱۲٪ >) متغیر است.

فلاوی ویروس‌ها مهم‌ترین فلاوی ویروس‌هایی که باعث VHF می‌شوند، ویروس‌های دانگ ۱-۴ و ویروس‌های تب زرد هستند که از پشه‌ها منتقل می‌شوند. این ویروس‌ها انتشار وسیعی دارند و ده‌ها تا صدها هزار عفونت در هر سال ایجاد می‌کنند. ویروس تب هموراژیک الخورما^۱ (عفونت‌های ایزوله سالانه)، ویروس بیماری جنگل کیاسانور^۲ (حدود ۱۰۰۰۰ مورد طی ۶۰ سال) و ویروس تب خونریزی‌دهنده آسک^۳ (عفونت‌های ایزوله سالانه با همه‌گیری‌های بزرگ متناوب) از نظر جغرافیایی بسیار محدودند ولی از فلاوی ویروس‌های رایج منتقله از کنه هستند که VHF و گاهی متعاقب آن انسفالیت ویروسی ایجاد می‌کنند. ویروس انسفالیت منتقله از کنه، باعث ایجاد VHF در برخی بیماران شده است. در حال حاضر درمانی برای این VHF‌ها وجود ندارد، ولی یک واکسن غیرفعال شده برای پیشگیری از بیماری جنگل کیاسانور در هند استفاده شده است.

دانگ شدید اگرچه اکثر افراد آلوده به ویروس دانگ ۱، ۲، ۳ یا ۴ عفونت تحت بالینی یا سندرم تب و میالژی دارند، برخی از این بیماران وارد مرحله بحرانی (اغلب وقتی تب افت پیدا می‌کند) می‌شوند و معیار دانگ شدید را ایجاد می‌کنند: نشت پلاسما به اندازه کافی شدید جهت ایجاد شوک یا دیسترس تنفسی، خونریزی شدید، یا اختلال عملکرد شدید ارگان. تعیین‌کننده‌های پیچیده خطر برای این پیشرفت عبارتند از عوامل مربوط به میزبان و ویروس ولی مهمترین آنها متمرکز بر پتانسیل تقویت وابسته به ایمنی بیماری است. چندین هفته پس از بهبودی عفونت با ویروس دانگ ۱، ۲، ۳ یا ۴، حفاظت موقتی که توسط آن عفونت علیه عفونت مجدد با یک ویروس دانگ هتروتیپیک ایجاد شده است معمولاً کاهش می‌یابد. عفونت مجدد هتروتیپیک ممکن است به دانگ کلاسیک با / یا بدون علائم هشدار یا با شیوع کمتر، به دانگ شدید منجر شود. در ۲۰

یا آزادسازی پشه‌های حامل جهش‌های ژنتیکی کشنده غالب که این جهش‌ها را به فرزندانشان انتقال خواهند داد. یک واکسن زنده ضعیف شده چهار ظرفیتی دانگ بر پایه ویروس ضعیف شده تب زرد پلتفورم 17D (CYD-TDV یا Dengvaxia) در ۲۰۱۵ مجوز گرفت و در ۲۰ کشور برای افراد ۹ تا ۴۵ ساله ثبت گردید. با این حال آنالیزهای گذشته‌نگر کارآزمایی‌های مرحله ۳ در آمریکای لاتین و آسیا، حفاظت از دانگ شدید را صرفاً در افرادی که از قبل از نظر سرمی مثبت بودند پیشنهاد کردند؛ در واقع خطر دانگ شدید واقعاً در دریافت‌کنندگان واکسن که از نظر سرمی منفی بودند در مقایسه با افراد منفی از نظر سرمی که واکسن نزده بودند افزایش داشت، نتیجه‌ای که مطرح می‌کند که «اولین ضربه سرولوژیک» از واکسن، افراد سالم را مستعد عفونت دانگ طبیعی شدیدتر می‌کند. بازنگری استراتژی جهت اجتناب از بیماری تقویت شده توسط واکسن در حال حاضر عبارت است از غربالگری سرولوژی قبل از واکسیناسیون با هدف محدود کردن واکسیناسیون به افراد مثبت از نظر سرمی. حداقل دو واکسن زنده‌ی ضعیف شده‌ی دیگر بر پایه‌ی ویروس‌های نوترکیب اصلاح شده دانگ در فاز ۳ مطالعات بالینی در حال ارزیابی هستند؛ نگرانی‌های مشابهی درخصوص ایمنی در حال رسیدگی هستند.

تب زرد^۱ ویروس تب زرد، منجر به اپیدمی‌های بزرگی در آفریقا و اروپا قبل از کشف پشه منتقل‌کننده آن (*Ae. aegypti*) در سال ۱۹۰۰ شده است. تجمع و استقرار پشه‌های تب زرد (که در واقع یک پشه آفریقایی بودند) در دنیای جدید، موجب پیدایش تب زرد شهری شد. متعاقباً، انواع مختلفی از پشه‌ها و پرمات‌های غیر انسان یافت شدند که موجب بقای ویروس تب زرد در آفریقا و نیز جنگل‌های آمریکای مرکزی و جنوبی می‌شوند. انتقال به انسان‌ها اتفاقی است و در اثر گزش پشه‌هایی که از میمون‌های ویرمیک تغذیه کرده‌اند، اتفاق می‌افتد. پس از شناسایی پشه‌های *Ae. aegypti* به عنوان ناقلین تب زرد، استراتژی‌های مهارتی برای افزایش کنترل پشه‌ها مورد استفاده قرار گرفت. امروزه انتقال تب زرد شهری فقط در بعضی از شهرهای آفریقایی صورت می‌گیرد ولی تهدید متوجه شهرهای بزرگ آمریکای جنوبی است که در آنجا آلودگی مجدد توسط پشه‌های تب زرد رخ داده و انتقال ویروس دانگ ۴-۱ از طریق

آشکار در غیاب علل زمینه‌ای (مثل ضایعات گوارشی از قبل موجود) ممکن است تشخیص داده شود ولی در کودکان شیوع کمتری دارد. درگیری اعضا ممکن است شامل آسیب کبدی خفیف، اختلالات CNS (مثل تغییر وضعیت ذهنی، تشنج)، اختلالات قلبی (مثل آریتمی)، اختلال کلیوی (مثل آسیب حاد کلیوی) و اختلال عملکرد چشمی باشد.

تشخیص ویروس‌شناسی دانگ شدید می‌تواند از طریق راه‌های معمول (تقویت اسید نوکلئیک یا تشخیص آنتی‌ژن) در ۵ روز اول عفونت داده شود، که بعد از آن تشخیص براساس تست سرولوژیک می‌باشد. تست ترکیبی - تست‌های سریع نقطه مراقبت برای آنتی‌ژن NS1 و سنجش‌های آنتی‌بادی IgM - به طور فزاینده‌ای در موقعیت‌های بالینی به کار می‌رود. با این حال عفونت‌های متعدد فلاوی ویروسی وجود دارند که منجر به ایجاد پاسخ ایمنی وسیع نسبت به اعضای مختلف این جنس می‌شوند و این حالت سبب فقدان میزان جنبه اختصاصی ویروسی پاسخ‌های ایمنی IgM و IgG می‌شود. پاسخ آنتی‌بادی ثانویه را می‌توان با آزمون‌هایی علیه آنتی‌ژن‌های متعدد فلاوی ویروسی پیدا کرد که به این وسیله طیف وسیع واکنش مشخصه‌ی بیماری را تعیین کرد.

غالب بیماران با شوک به مراقبت دقیق، تجویز اکسیژن و انفوزیون محلول‌های کریستالوئید یا کلئوئید (در موارد شدید) پاسخ مناسب می‌دهند. میزان کشندگی بر اساس موارد تحقیق شده و کیفیت درمان بسیار متغیر است. با این وجود، بیشتر بیماران مبتلا به دانگ شدید به خوبی به درمان‌های حمایتی پاسخ می‌دهند و میزان کشندگی کلی در یک مرکز با سابقه، در نواحی گرمسیر، احتمالاً کمتر از ۱٪ است.

سرنخ کنترل دانگ با / بدون علایم هشدار و دانگ شدید، در واقع کنترل پشه‌های تب زرد است که خطر تب زرد شهری و چرخش ویروس چیکونگونیا را نیز کاهش می‌دهد. تلاش‌ها برای کنترل این مشکل در اثر وجود یکسری موانع به تأخیر می‌افتد از جمله: حضور لاستیک‌های اتومبیل فاسد نشدنی و ظروف پلاستیکی پر دوام در محل نگهداری زباله‌ها (که وقتی طی باران با آب پر می‌شوند به محلی مناسب برای تولید مثل پشه تبدیل می‌شوند) و مقاومت نسبت به حشره‌کش‌ها. فقر در مناطق شهری و ناتوانی مسئولین بهداشت عمومی جهت آگاه کردن مردم نسبت به از میان بردن مکان‌های تکثیر پشه‌ها نیز عواملی در خصوص اختلال در کنترل پشه هستند. رویکردهای جدیدی که ممکن است در آینده جهت کنترل ناقل در نظر گرفته شوند عبارتند از آزادسازی پشه‌های *Aedes* آلوده شده با *Wolbachia*

همان پشه شایع است. باوجود استفاده از واکسن بی‌خطر و بسیار مؤثر، همه ساله صدها مورد تب زرد جنگلی در آمریکای جنوبی و ۱۷۰/۰۰۰-۸۴۰۰۰ مورد تب زرد شدید جنگلی و شهری در آفریقا (۶۰،۰۰۰-۲۹،۰۰۰ مورد مرگ) تنها در سال ۲۰۱۳ اتفاق افتاد. در سال ۲۰۱۶ همه‌گیری شهری بزرگی (لوآندا، آنگولا) رخ داد و انتقال محلی در شهرهای بزرگ کشورهای همسایه (مثل کین شاسا، جمهوری دموکراتیک کونگو) و همچنین موارد مرتبط با مسافرت در چین را ایجاد کرد؛ پیام یک تهدید جهانی که انتقال بیماری به آسیا را شامل می‌شد منجر به تحریک تلاش‌های مداوم برای مشخص کردن و واکسینه کردن پرخطرترین جمعیت‌ها در ۴۰ کشور هدف در آفریقا و آمریکای جنوبی، جهت واکسینه کردن افراد به صورت واکنشی در شرایط همه‌گیری، و جهت افزایش اقدامات برای پیشگیری از انتقال بیماری گردید.

تب زرد، یک بیماری VHF بارز است که منجر به نکرور واضح کبدی می‌شود. بعد از یک دوره کمون ۳ تا ۶ روزه، بیماران با ناخوشی تب‌دار غیراختصاصی (خستگی، میالژی، درد کمر، سردرد، فتوفوبی، آنورکسی، تهوع یا استفراغ) مرتبط با ویرمی که معمولاً ۳-۴ روز طول می‌کشد، تظاهر می‌کنند. بعد از فروکش کردن تب، ۱۵-۱۰٪ بیماران دچار عود تب و «مسمومیت» می‌گردند که با اختلال عملکرد شدید کبد و سایر اعضا مشخص می‌شود. نارسایی کبد منجر به زردی مشخص، خونریزی (مجرای گوارش، مخاط نازوفارنژیال)، درد شکمی با تهوع و استفراغ، و انسفالوپاتی هیپروآمونیک می‌شود؛ آسیب حاد کلیوی منجر به اولیگوری، ازوتمی، و آلبومینوری برجسته می‌گردد؛ و آسیب میوکارد و انسفالیت توصیه شده‌اند. اختلالات در تست‌های عملکرد کبدی از افزایش خفیف فعالیت آمینوترانسفراز کبدی در موارد خفیف تا آسیب شدید کبدی، هیپرپیلی روبینمی و اختلال عملکرد سنتتیک نارسایی حاد کبدی متغیر است. لکونی اولیه با پیشرفت بیماری ممکن است به لکوسیتوز تبدیل شود و اختلالات انعقادی شایع هستند. درمان صرفاً حمایتی است. اگرچه اکثر عفونت‌ها تحت بالینی هستند، ولی ۵۰٪ بیماری‌زانی که وارد مرحله توکسیک می‌شوند طی ۷-۱۰ روز بعدی فوت می‌کنند.

با کنترل پشه تب زرد می‌توان از بروز تب زرد شهری جلوگیری کرد. به‌دلیل چرخهٔ سیلواتیک^۱ مداوم و ویروس، تمامی بازدیدکنندگان از مناطق انتشار ویروس نیاز به واکسیناسیون با ویروس زندهٔ ضعیف شده از واریتهٔ 17D دارند که نمی‌تواند توسط پشه‌ها منتقل شود. به‌جز موارد بسیار کم استثنایی واکنش نسبت به واکسن بسیار کم است؛ ایمنی در عرض ۱۰ روز ایجاد شده و حداقل ۲۵ تا ۳۵ سال

ادامه خواهد داشت. در صورت وجود حساسیت به تخم‌مرغ باید در استفاده از واکسن محتاط بود. با وجود آنکه اثرات زیان‌آور واکسن بر جنین ثابت نشده است، تنها در صورتی زنان باردار را واکسینه می‌کنیم که به‌طور قطع در معرض خطر مواجهه با ویروس تب زرد قرار داشته باشند. از آنجا که انجام واکسیناسیون با بروز انسفالیت در تعدادی از کودکان زیر ۶ ماهه مرتبط شده است، لذا واکسیناسیون در این گروه سنی ممنوع است و در شیرخواران ۶ تا ۸ ماهه نیز به‌جز در موارد وجود خطر بالای مواجهه با ویروس، توصیه نمی‌شود. عوارض نادر، وخیم و عمومی (گاهی کشنده) شامل تب زرد «با تمایل به احشائ^۲ مرتبط با واکسن به‌ویژه در افراد مسن دیده شده است، و پیش از تجویز واکسن برای افراد ۶۰ سال و بالاتر باید خطرات و فواید آن را با هم سنجید. با این وجود تعداد مرگومیر در میان مسافرانی که واکسن دریافت نکرده‌اند و مبتلا به تب زرد شده‌اند از تعداد مرگومیر در اثر واکسن بیشتر است و لذا یک سیاست واکسیناسیون با دست باز برای مسافران مناطق درگیر باید دنبال شود. اطلاعات روزآمد در مورد تغییرات ایجاد شده در توزیع تب زرد و واکسیناسیون لازم برای تب زرد را می‌توان از طریق مرکز کنترل و پیشگیری بیماری آمریکا (<http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/yf/default.htm>) به دست آورد.

■ برای مطالعه بیشتر

- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Arbovirus catalog. Available at <https://www.cdc.gov/arbocat/>. Accessed May 24, 2021.
- HOWLEY PM, KNIPE DM (eds): Fields Virology. Volume 1: Emerging Viruses, 7th ed. Philadelphia, Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2020.
- INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES (ICTV): Virus taxonomy: The ICTV report on virus classification and taxon nomenclature. Available at https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/. Accessed May 24, 2021.
- LVOV DK et al: Zoonotic Viruses of Northern Eurasia: Taxonomy and Ecology. London, Elsevier/Academic Press, 2015.
- SINGH SK, RUZEK D (eds): Viral Hemorrhagic Fevers. Boca Raton, FL, CRC Press, 2013.
- VASILAKIS N, GUBLER DJ (eds): Arboviruses: Molecular Biology, Evolution and Control. Haverhill, UK, Caister Academic Press, 2016.

عفونت‌های ابولا ویروس و ماربورگ ویروس

Jens H. Kuhn, Ian Crozier

۲۱۰



چندین ویروس از خانواده فیلوویریده باعث عفونت‌های شدید و اکثراً کشنده در انسان‌ها می‌شوند. ورود فیلوویروس‌ها به جمعیت‌های انسانی بسیار نادر است و به احتمال قوی در اثر تماس مستقیم یا غیرمستقیم با میزبانان مخزن (شناخته شده و ناشناخته) یا در اثر تماس با پستانداران آلوده به فیلوویروس، بیمار یا مرده رخ می‌دهد. فیلوویروس‌ها بسیار بیماری‌زا هستند ولی خیلی واگیردار نیستند. انتقال از انسان به انسان از طریق تماس مستقیم فرد به فرد یا مواجهه با مایعات یا بافت‌های آلوده بدن اتفاق می‌افتد؛ شواهدی مبنی بر انتقال از طریق آئروسول‌ها یا قطرات تنفسی در شرایط همه‌گیری طبیعی وجود ندارد. عفونت‌ها در ابتدا با بیماری تب‌دار غیراختصاصی شبه آنفلوآنزا تظاهر می‌کنند که سریعاً به سمت معمولاً تظاهرات گوارشی و در بیماری شدید، به سمت کوآگولوپاتی، سندرم اختلال عملکرد چند ارگانی، شوک و مرگ پیشرفت می‌کند. اگرچه شیوع و منبع همچنان مورد بحث است ولی رد پاهای سرولوژیک عفونت‌های حاد فیلوویرال تحت بالینی از زمان اولین توصیفات همه‌گیری‌های بیماری فیلوویروس، شناسایی شده‌اند. بازماندگان بیماری فیلوویروس ممکن است به طور پایدار در کمپارتمان‌های بافتی دارای مصونیت ایمنی معمولاً مجاری تناسلی مردانه، سیستم عصبی مرکزی (CNS)، بافت‌ها و مایعات درون چشمی آلوده باقی بمانند. از نظر تاریخی، پیشگیری از عفونت‌های فیلوویروس عمدتاً متشکل از رویکردهای اپیدمیولوژیک آزمایش شده و واقعی (مثل ایزوله کردن موارد، ردگیری تماس‌ها، پیشگیری و کنترل مؤثر عفونت، اقدامات خاکسپاری ایمن) می‌باشد و درمان صرفاً شامل مراقبت بالینی حمایتی محدود شده (اغلب محدود شده توسط ظرفیت موجود) است؛ در واقع واکسن‌ها یا عوامل درمانی مختص فیلوویروس تا قبل از همه‌گیری ۲۰۱۳-۲۰۱۶ بیماری ویروس ابولا (EVD) که در افریقای غربی رخ داد با جدیت در انسان‌ها ارزیابی نشده‌اند. با توجه به دانسته‌های به دست آمده از افریقای غربی و طی همه‌گیری EVD در سال‌های ۲۰۱۸-۲۰۲۰ در جمهوری دموکرات کنگو، امروزه روش‌های پیشگیری و درمان شامل

استقرار گسترده واکسن مؤثر مختص ویروس ابولا؛ استفاده از روش‌های درمانی مؤثر براساس آنتی‌بادی‌های مونوکلونال مختص ویروس (mAbs) شناسایی شده در اولین کارآزمایی کنترل شده تصادفی در نوع خود؛ و ارائه مراقبت حمایتی پیشرفته‌تر است. اگرچه این پیشرفت‌ها اساساً استانداردهای جدید برای پیشگیری و درمان EVD شده‌اند، ولی اظهارنظر مشابهی را نمی‌توان هنوز در مورد سایر بیماری‌های فیلوویروس ارائه داد.

فیلوویروس‌ها در پاتوژن‌های گروه خطر ۴ از نظر WHO طبقه‌بندی می‌شوند. در نتیجه، تمام کارها بر روی مواد مشکوک به آلودگی با فیلوویروس‌ها باید تنها در آزمایشگاه‌ها با حداکثر ایمنی (سطح ۴ ایمنی زیستی) انجام شود یا ویروس‌ها باید قبل از آنالیز در آزمایشگاه‌های سطح ۲ از نظر ایمنی زیستی، غیرفعال شوند. کارکنان با تجربه که با این ویروس‌ها کار می‌کنند باید از پوشش‌های حفاظت شخصی مناسب استفاده کنند (PPE)؛ به بخش "کنترل و پیشگیری" رجوع کنید) و از روش‌های کاملاً استاندارد در اعمال خود پیروی کنند. مراجع ذی‌صلاح و آزمایشگاه‌های مرجع WHO، در صورت شک به عفونت فیلوویروس باید بلافاصله مطلع شوند.

■ سبب‌شناسی

خانواده فیلوویریده شامل ۶ جنس اصلی و ۲ جنس پیشنهادی هستند (جدول ۱-۲۱۰ و شکل ۱-۲۱۰). پاتوژن‌های انسانی در دو مورد از این جنس‌ها یافت شده‌اند، ابولا ویروس و ماربورگ ویروس. روی هم رفته این پاتوژن‌ها باعث بیماری فیلوویروس (FVD)؛ طبقه‌بندی بین‌المللی بیماری‌ها، بازنگری یازدهم [ICD-11]، کد 1D60، FVD به زیرگروه بیماری ابولا (EBOD)؛ ICD-11، کد 1D60.0) که توسط ۴ مورد از ۶ ابولا ویروس طبقه‌بندی شده (ویروس Bundibugyo، ویروس ابولا، ویروس سودان و ویروس جنگل Taï) ایجاد می‌گردد و بیماری ماربورگ (MARD)؛ ICD-11، کد 1D60.1) که توسط دو ماربورگ ویروس (ویروس ماربورگ و ویروس Ravn) ایجاد می‌گردد تقسیم می‌شود.

ژنوم فیلوویروس‌های پستانداران خطی RNA منفی و قطعه‌قطعه نشده است که حدود ۱۹kb طول دارد. این ژنوم‌ها حاوی هفت ژن است که این هفت پروتئین ساختاری را کد می‌کنند: نوکلئوپروتئین (NP)، کوفاکتور پلی‌مراز (VP35)، پروتئین ماتریکس (VP40)، گلیکوپروتئین (GP12)، فعال‌کننده

جدول ۱-۲۱۰ طبقه‌بندی کنونی (taxonomy) فیلووایروس

Realm Riboviria
Kingdom Orthornavirae
Phylum Negarnaviricota
Subphylum Haploviricotina
Class Monjiviricetes
Order Mononegavirales
Family Filoviridae
Genus Cuevavirus
Species <i>Lloviu cuevavirus</i>
Virus: Lloviu virus (LLOV)
Genus Dianlovirus
Species <i>Mengla dianlovirus</i>
Virus: Mengla virus (MLAV)
Genus Ebolavirus
Species <i>Bombali ebolavirus</i>
Virus: Bombali virus (BOMV)
Species <i>Bundibugyo ebolavirus</i>
Virus: Bundibugyo virus (BOBV)
Species <i>Reston ebolavirus</i>
Virus: Reston virus (RESTV)
Species <i>Sudan ebolavirus</i>
Virus: Sudan virus (SUDV)
Species <i>Tai Forest ebolavirus</i>
Virus: Tai Forest virus (TAFV)
Species <i>Zaire ebolavirus</i>
Virus: Ebola virus (EBOV)
Genus Marburgvirus
Species <i>Marburg marburgvirus</i>
Virus 1: Marburg virus (MARV)
Virus 2: Ravn virus (RAVV)
Genus "Oblavirus"
Species " <i>Oblavirus percae</i> "
Virus: Oberland virus (OBLV)
Genus Striavirus
Species <i>Xileng striavirus</i>
Virus: Xileng virus (XILV)
Genus "Tapjovirus"
Species " <i>Tapjovirus bothropis</i> "
Virus: Tapajós virus (TAPV)
Genus Thamnovirus
Species <i>Huangjiao thamnovirus</i>
Virus: Huangjiao virus (HUJV)
Species " <i>Thamnovirus kanderense</i> "
Virus: Kander virus (KNDV)
Species " <i>Thamnovirus percae</i> "
Virus: Fm virus (FIWTV)

Filoviruses that are known to infect humans are depicted in color. Officially proposed taxa are indicated by quotation marks.

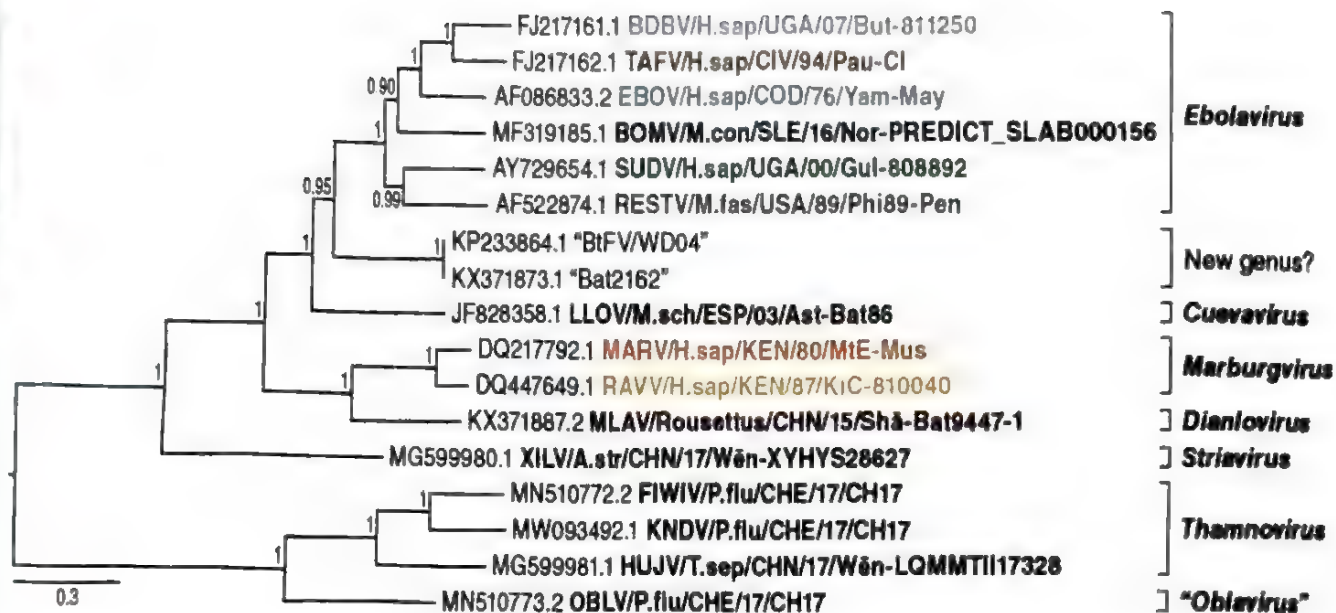
رونویسی (VP30)، پروتئین مرتبط با کمپلکس ریبونوکلوپروتئین (VP24) و پروتئین بزرگ (L) حاوی منطقه RNA پلیمرز هدایت شده با RNA. ابولاویروس‌ها، ولی نه ماربورگ ویروس‌ها، علاوه بر این سه پروتئین غیرساختاری با عملکرد ناشناخته (Δ-peptide, GP)، SSGPs را کد می‌کنند. فیلووایرون‌ها در میان ذرات ویروسی انسانی منحصر به فرد هستند، زیرا غالباً به صورت رشته‌های چندشکلی می‌باشند، ولی اشکال شبه چنبره‌ای (torus-like) یا شبه 6 نیز به خود می‌گیرند (با عرض حدود ۹۸-۹۱ nm و طول متوسط کمتر از ۱ میکرومتر). این ویرون‌ها پوشش‌دار بوده و حاوی ریبونوکلوپروتئین کپسید

مارپیچی هستند و با زوائد خاری GP_{1,2} پوشیده می‌شوند (شکل ۲-۲۱۰).

■ اپیدمیولوژی

اکثر همه‌گیری‌های ثبت شده‌ی FVD - شامل همه‌گیری EVD سال ۲۰۱۶-۲۰۱۳ را می‌توان تا یک مورد منفرد که عفونت را به دیگران منتقل کرده، دنبال کرد. اگرچه همه‌گیری‌های کوچک ممکن است از نظر تاریخی مغفول مانده باشند، ولی اپیدمیولوژی این زنجیره‌های تماس نشان می‌دهند که تنها حدود ۵۰ مورد گسترش از میزان طبیعی به انسان از زمان کشف فیلووایروس‌ها در سال ۱۹۶۷ اتفاق افتاده است. فراوانی همه‌گیری، تعداد موارد بیماری و کشندگی کلی احتمالاً نتیجه تعاملات پیچیده فیلووایروس خاص، میزبان‌های مخزن (شناخته شده و ناشناخته)، جمعیت انسانی مستعد (به عنوان مثال با توجه به سن، عوامل ناشناخته ژنتیکی آسیب‌پذیری و شدت بیماری، رفتار خطر تفاوت می‌کند) و وضعیت جغرافیایی (مثلاً ظرفیت بهداشت عمومی منطقه‌ای، شرایط اجتماعی اقتصادی، اقدامات فرهنگی) می‌باشند. تا به امروز (۲۵ اوت ۲۰۲۱) تعداد ۳۵۳۱۱ عفونت انسانی با فیلووایروس‌ها و ۱۵۷۵۸ مورد مرگومیر ثبت شده است (شکل ۳-۲۱۰). این اعداد هم بر شدیداً کشنده بودن (نسبت تعداد مرگ‌ها به تعداد افراد بیمار؛ ۴۴/۶٪) و هم بر پایین بودن مرگومیر کلی (اثر بر جمعیت سالم) عفونت‌های فیلووایروس تأکید می‌کند. از این تعداد، ۲۸/۶۵۲ مورد و ۱۱/۳۲۵ مرگ در یک شیوع بیماری یعنی شیوع EVD (کد زیر مجموعه 1D60.01 مربوط به ICD-11 EBOD) سال ۲۰۱۶-۲۰۱۳ در آفریقای غربی اتفاق افتاده است؛ این مورد در بین تمامی همه‌گیری‌های گزارش شده FVD، بزرگترین مورد بود. همه‌گیری‌های طبیعی FVD یک تهدید جهانی محسوب نمی‌شدند تا زمانی که گسترش منطقه‌ای و سپس جهانی در حین این همه‌گیری، این عقیده را با چالش مواجه کرد. به نظر می‌رسد فیلووایروس‌های بیماری‌زا برای انسان منحصراً در آفریقای استوایی (غربی، شرقی و میانی) آندمیک هستند (شکل ۴-۲۱۰)، هر چند ممکن است این توزیع با تغییرات طبیعی یا مصنوعی محیط، که منجر به مهاجرت میزبان فیلووایروس و افزایش تماس میان میزبان‌های غیر انسان و انسان می‌شود، تغییر کند.

همه‌گیری زمانی که فعالیت‌های پرخطر (مثل شستشوی آیینی اجساد به عنوان بخشی از اعمال خاکسپاری) محدود

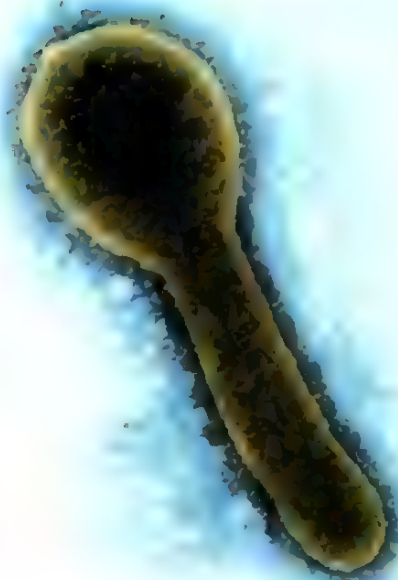
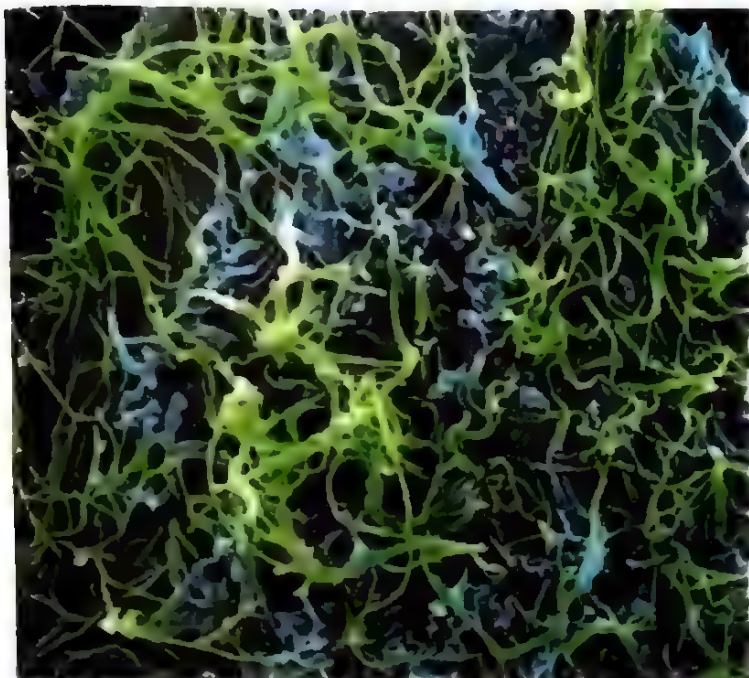


شکل ۱-۲۱۰ تبارزایی / تکامل فیلوویروس. درخت حداکثر احتمال ریشه‌دار میانی با استفاده از توالی‌های ژنی بزرگ (L) فیلوویروس استنباط شد. مقادیر bootstrap در هر گره نشان داده شده است. نوار مقیاس نشان دهنده جایگزینی نوکلئوتید در هر سایت است. نوک شاخه‌ها با شماره‌های الحاقی GenBank و به دنبال آن مشخصه ایزوله فیلوویروس برجسته‌گذاری شده است.

باشد. با این حال، تاکنون فقط یک ابولا ویروس (ویروس جنگل Taï) از پریمات‌های وحشی غیر انسانی، به دست آمده است. از سوی دیگر به نظر می‌رسد که ماربورگ ویروس‌ها میزبانان ساکن در سرزمین‌های جنگلی خشک را آلوده سازند. همه‌گیری‌های MARD تقریباً همیشه از نظر اپیدمیولوژیکی با بازدید یا کار در غارها یا معادن طبیعی یا مصنوعی مرتبط است. یک خفاش میوه (*Rousettus aegyptiacus*)، روزت مصرفی ساکن غار، به عنوان مخزن طبیعی همراه با عفونت بدون علامت هم برای ویروس ماربورگ و هم ویروس Ravn عمل می‌کند. اگرچه این شک وجود دارد که خفاش‌ها میزبان ابولا ویروس‌ها نیز باشند، هنوز اثبات قطعی وجود ندارد. تا امروز، ویروس غیر پاتوژن Bombali تنها ابولا ویروسی است که مستقیماً از خفاش‌ها جدا شده است. ویروس ابولا و ویروس رستون با شناسایی آنتی‌بادی یا قطعات ژنوم، به صورت نه چندان محکم با خفاش‌های *frugivorous* و *insectivorous* مرتبط شده‌اند. این در حالی است که میزبان‌های ویروس Bundibugyo، سودان و جنگل Taï هنوز ناشناخته‌اند.

شده‌اند یا با کنترل و پیشگیری مناسب عفونت ایمن‌تر گشته‌اند، مهار گردیده‌اند. نکته‌ای که از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است دسترسی به مراکز مراقبت بهداشتی با پرسنل آموزش دیده و مجهز (مثلاً با PPE) برای پیشگیری و کنترل کافی عفونت‌ها می‌باشد که اثر حیاتی بر تعداد موارد کلی دارد. ممکن است بروز FVD طی دو دهه گذشته افزایش یافته باشد (شکل‌های ۲۱۰-۳ و ۲۱۰-۴)، ولی محققین درباره علت این تغییر همچنان به توافق نرسیده‌اند که آیا این تغییر می‌تواند ناشی از افزایش فعالیت فیلوویروس، افزایش تماس بین میزبان‌های فیلوویروس و انسان یا بهبود مداوم در امکانات نظارتی باشد.

همه‌گیری‌های FVD با شرایط آب و هوایی و جغرافیایی متمایزی مرتبط هستند و احتمالاً با میزبان‌ها یا مخازن متمایزی نیز ارتباط دارند. چهار ابولا ویروسی که در انسان بیماری ایجاد می‌کنند در جنگل‌های بارانی مرطوب، آندمیک هستند. اغلب اپیدمی‌های EVD با شکار کردن در جنگل‌ها یا تماس با گوشت وحشی (گوشت شامپانزه *ape*)، سایر پریمات‌های غیر انسان، غزال یا خوک بیشه) مرتبط شده‌اند. مطالعات اکولوژیک نشان می‌دهند که ممکن است ویروس ابولا نقشی در همه‌گیری‌های کشنده و وسیع در میان جمعیت‌های شامپانزه وحشی داشته



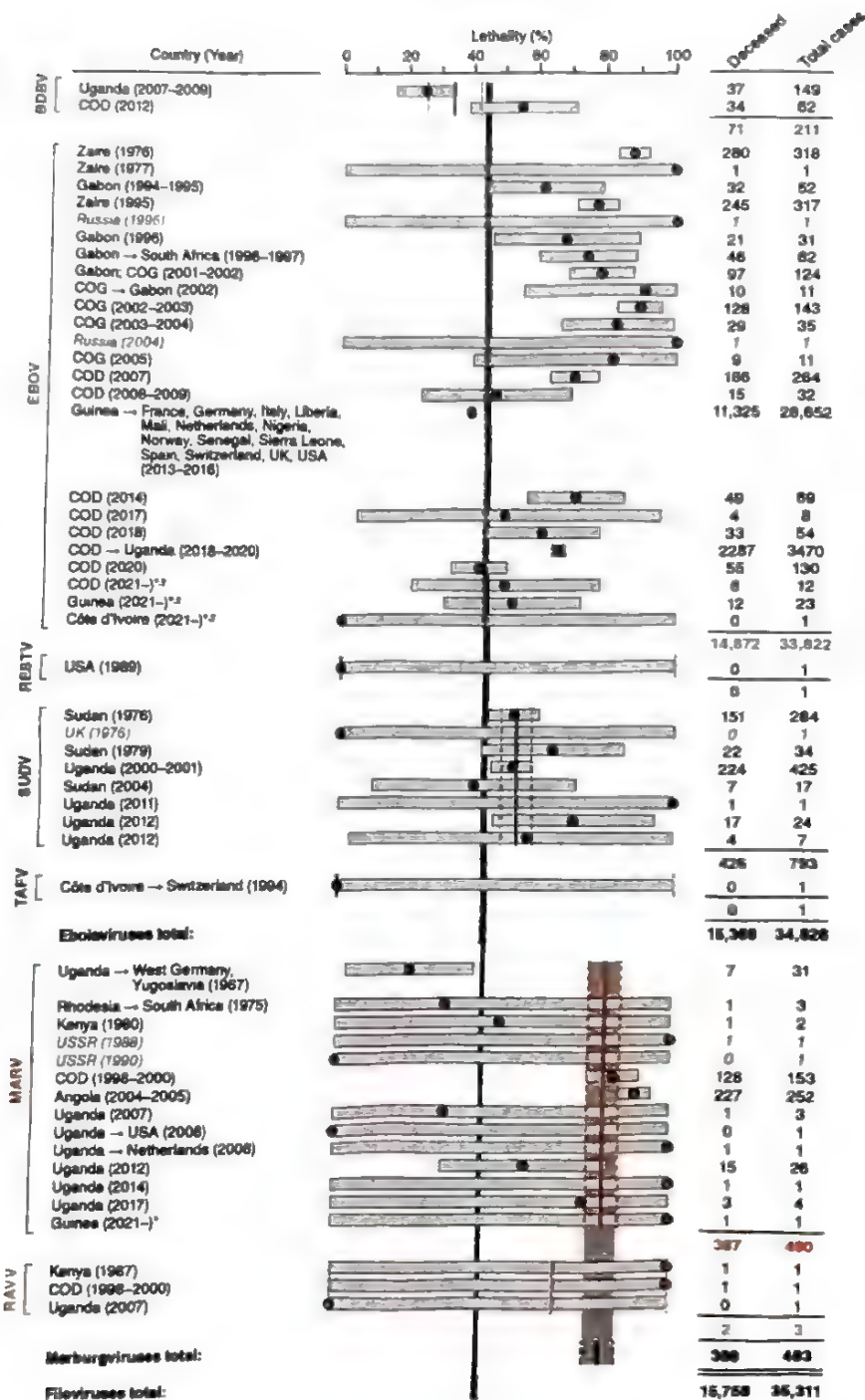
شکل ۲-۲۱۰ فراساختار فیلوویریون‌ها. سمت چپ: میکروگراف الکترونی اسکنی رنگی از ذرات ویروس ابولا (سبز) که به سطح یک سلول تولیدکننده grivet veroE6 آلوده شده (chlorocebus aethiops) متصل شده است (آبی). سمت راست: میکروگراف الکترونی انتقال رنگی ذره ویروس ماریبورگ جمع‌آوری شده از مایع رویی سلول تولیدکننده VeroE6 خالص شده.

■ بیماری‌زایی

معمولاً عفونت‌های انسانی از طریق مواجهه مستقیم ضایعات پوستی یا سطوح مخاطی با مایعات آلوده‌ی بدنی یا مواد آلوده، یا تلقیح تزریقی (نظیر خوردن اتفاقی سوزن به فرد یا استفاده مجدد از سوزن‌ها در بیمارستان‌های با منابع محدود) رخ می‌دهند. مطالعات فرلوان در آزمایشگاه و در بدن (در چندین مدل حیوانی بیماری‌های انسانی)، جنبه‌های پاتوژن FVD را روشن کرده‌اند (شکل ۵-۲۱۰). زوائد خاری GP_{1,2} بر سطح فیلوویریون‌ها، تمایل آن‌ها به سلول و بافت خاص را مشخص می‌سازند، این کار با به کارگیری مولکول‌های سطحی سلول (که ناشناخته‌اند) و گیرنده فیلوویروس داخل سلولی انتقال دهنده کلاسترون داخل سلولی NPC1 توسط این زوائد انجام می‌شود.

یکی از مشخصات بیماری‌زایی فیلوویروس تعدیل بی‌نظمی واضح پاسخ‌های ایمنی است. اولین هدف فیلوویریون‌ها ماکروفاژها، مونوسیت‌ها و سلول‌های دندریتیک موضعی هستند. سپس چندین پروتئین ساختاری از فیلوویریون‌ها (یعنی VP40، VP35 و/یا VP24)، پاسخ‌های ایمنی ذاتی و درونی سلولی را سرکوب می‌کنند. سرکوب ایمنی برای مثال توسط مهار مسیرهای ضدویروسی اینترفرون نوع ۱

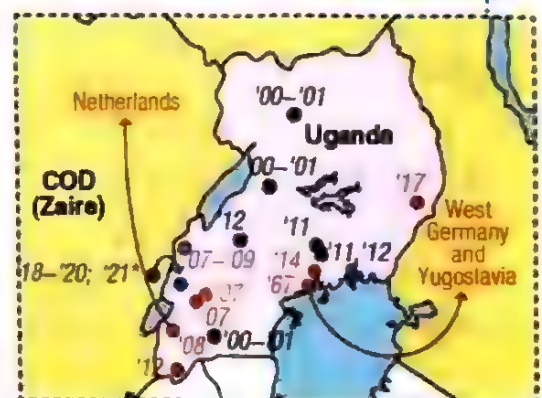
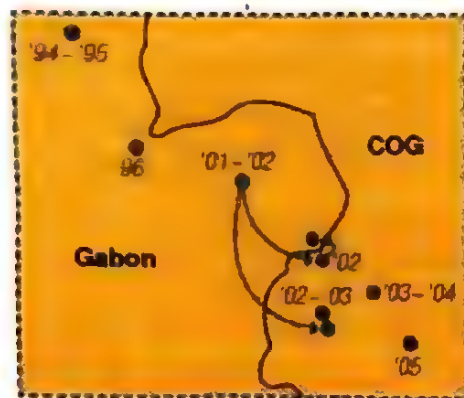
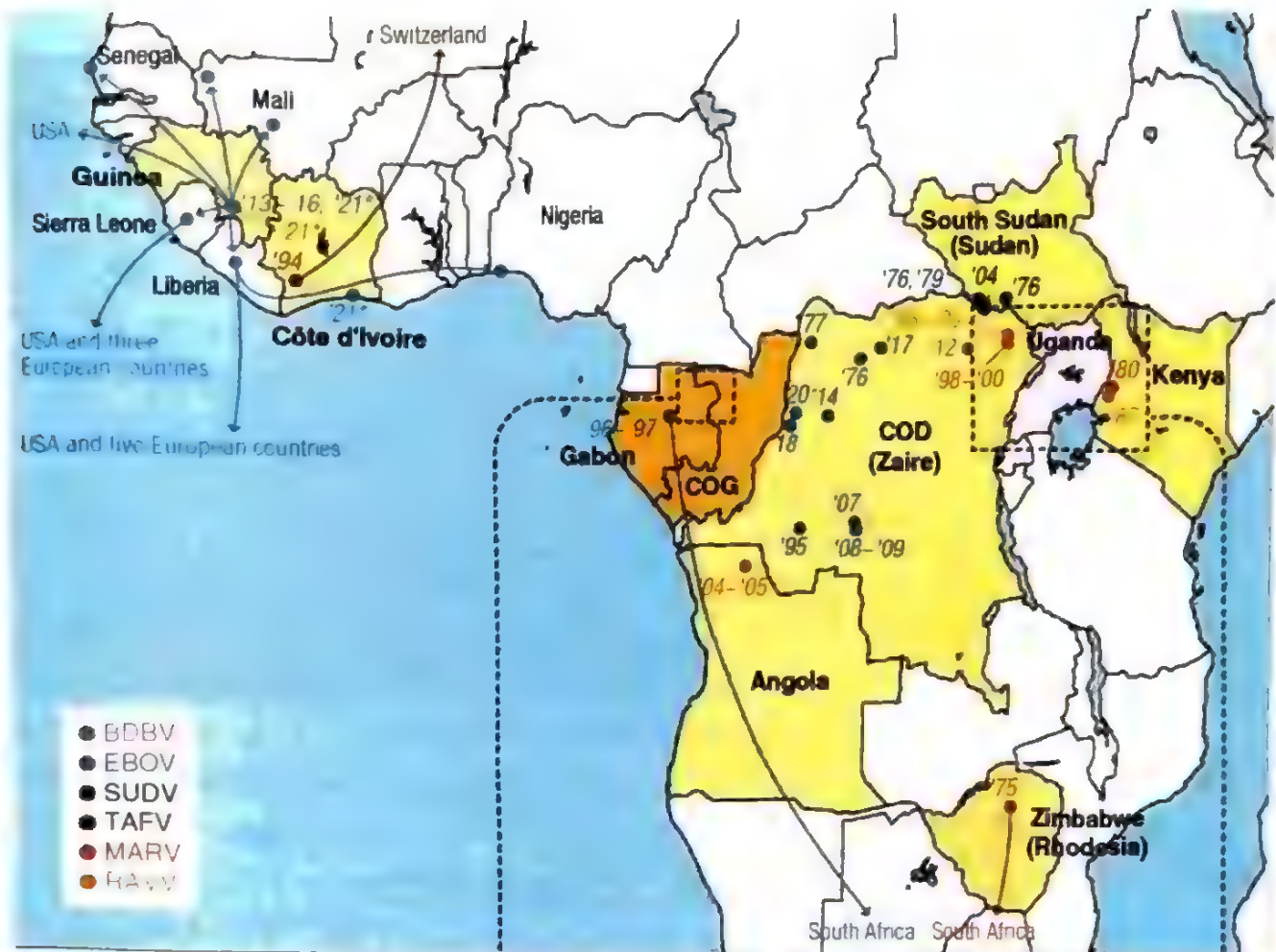
رخ می‌دهد. این تعدیل ایمنی نهایتاً عفونت مولد فیلوویروس را ممکن می‌سازد که منجر به تیتراهای بسیار بالای ویروسی (بیش از 10^6 واحدهای تشکیل دهنده پلاک [PFU] به ازای هر میلی‌لیتر سرم در انسان‌ها) با انتشار به اکثر بافت‌ها می‌شود. در بافت‌ها، فیلوویریون‌ها سلول‌های فاگوسیتی بیشتری، نظیر سایر ماکروفاژها (ماکروفاژهای آلوئولی، پریتونئال، و جنبی؛ سلول‌های کوپفر کبد، و میکروگلی‌ها در CNS)، سلول‌های اپی‌تلیال (مثل سلول‌های قشر آدرنال، هپاتوسیت‌ها)، سلول‌های استرومال (فیبروبلاست‌ها)، و سلول‌های اندوتلیال را آلوده می‌سازند. عفونت در برخی (ولی نه همه) سلول‌های آلوده، سیتولیتیک است (به عنوان مثال نکروز هپاتوسیت احتمالاً به افزایش فعالیت‌های آمینوترانسفراز، و اختلال عملکرد سنتتیک کبدی به کوآگولوپاتی کمک می‌نماید). عفونت منجر به ترشح مولکول‌های پیام‌رسان محلول (که با توجه به نوع سلول متفاوت است) می‌شود، که به احتمال زیاد به بی‌نظمی رو به جلوی پاسخ‌های ایمنی و نهایتاً به سندرم اختلال عملکرد چند ارگانی کمک می‌نماید. برای مثال، ماکروفاژهای آلوده، سیتوکین‌های پیش التهابی ترشح می‌کنند که منجر به جلب بیشتر ماکروفاژها به محل عفونت می‌شود. در مقابل، سلول‌های دندریتیک آلوده



شکل ۳-۲۱۰

مشخصات همه‌گیری‌های بیماری‌های انسانی فیلوویروس. هفت مورد از ۱۲ فیلوویروس شناخته شده، در

انسان‌ها بیماری ایجاد کرده‌اند. ستون چپ: همه‌گیری‌ها براساس نوع ویروس به ترتیب زمانی در ستون چپ آورده شده‌اند. آلودگی‌های آزمایشگاهی با خاکستری و فونت ایتالیک مشخص شده‌اند. پیکان‌ها نمایانگر موارد انتقال بین‌المللی هستند. ستون راست: تعداد کل موارد بیماری و تعداد کل موارد کشنده خلاصه شده‌اند. ستون وسط: کشندگی (یا نرخ مرگ‌ومیر در موارد بیماری) (نقطه سیاه) برای هر همه‌گیری در مقیاس ۱۰۰-۰٪ و با محدوده اطمینان ۹۹٪ (خطوط افقی خاکستری) نمای داده شده است. نرخ کشندگی کل برای بیماری ناشی از هر ویروس توسط خطوط عمودی رنگی تیره مشخص شده است، و خطوط نقطه‌چین عمودی رنگی تیره حدود اطمینان ۹۹٪ را مشخص می‌سازد. نرخ کشندگی کلی برای تمام عفونت‌های ابولا ویروس، تمام عفونت‌های ماربورگ ویروس و تمام عفونت‌های فیلوویروس توسط ستون‌های عمودی خاکستری نمایش داده شده است. COD: جمهوری دموکراتیک کنگو (زئیر سابق)، COG: جمهوری کنگو، UK: بریتانیا، USSR: اتحاد جماهیر شوروی (روسیه امروز).



شکل ۴-۲۱۰ توزیع جغرافیایی همه‌گیری‌های بیماری‌های انسانی فیلوویروس و سال‌های رخداد آن. یکان‌ها نشان‌دهنده انتقال بین‌المللی بیماری هستند.

را نیز توضیح می‌دهد. پیامد این وقایع تنها انتشار وسیع فیلوویروس نیست بلکه باعث تمایل بیمار FVD به کسب عفونت‌های ثانویه باکتریایی و قارچی نیز می‌شود.

مشخصه‌ی بیماری‌زایی دیگر فیلوویروس‌ها اختلال عملکرد انعقادی و اندوتلیال است. همراه با اختلال عملکرد سنتتیک کبدی، انعقاد داخل عروقی منتشر ممکن است به اختلال عملکرد لخته شدن که در بیماران آلوده به فیلوویروس دیده می‌شود، کمک نماید. ترومبوسیتوپنی، افزایش غلظت

برای ترشح سیتوکین‌ها فعال نمی‌شوند، و بیان آنتی‌ژن‌های اصلی سازگاری بافتی کلاس II (MHC II) تا اندازه‌ای سرکوب می‌شود، در نتیجه ارائه آنتی‌ژن کم می‌گردد. بخشی از سرکوب ایمنی به علت کاهش گسترده لنفوئید در گره‌های لنفاوی، طحال و تیموس در نبود پاسخ‌های ایمنی هومورال و سلولی مؤثر خصوصاً در عفونت‌های کشنده اتفاق می‌افتد. نتایج مطالعات حیوانی نشان می‌دهند که کاهش لنفوئید نتیجه مستقیم مرگ قابل توجه لنفوسیت‌ها است؛ این توجه، لنفونی شدید بیماران

شروع علائم و بعد از آن ادامه می‌یابد که در ابتدا دستگاه گوارش (تهوع و استفراغ و/ یا اسهال، گاهی اوقات درد شکم)، دستگاه تنفس (درد قفسه‌سینه، سرفه)، سیستم عروقی (افت فشار وضعیتی، ادم) و سیستم عصبی مرکزی (گیجی، کما، سردرد) را درگیر می‌کند. تظاهرات شایع هموراژیک عبارتند از قرمزی زیر ملتحمه، راش پتشی، خونریزی لثه و خونریزی در محل تزریق؛ ایستاکسی، همامتز، هماچوری و ملنا رخ می‌دهند ولی کمتر شایع هستند. بیماران معمولاً ۴ تا ۱۴ روز بعد از عفونت تسلیم بیماری حاد می‌گردند که اغلب با نارسایی شدید چند ارگان شامل شوک و نارسایی حاد کلیوی یا نارسایی تنفسی همراه است.

یافته‌های معمول در آزمایشات، لکونی (شمارش سلول‌ها حدود $1000/\mu L$) با شیفت به چپ پیش از لکوسیتوز، ترومبوسیتونی (با شمارش حدود $50,000/\mu L$)، افزایش فعالیت آنزیم‌های کبدی ($ALT < AST$)، گاماگلوبولین ترانسفراز، افزایش غلظت کراتینین و اوره همراه با پروتئینوری، اختلالات الکترولیت (هیپوکالمی یا هایپر کالمی، هیپوناترمی، هیپوکلسمی)، هیپوگلاسمی، هیپوآلبومینمی، زمان پروترومبین و زمان نسبی ترومبوپلاستین طولانی و افزایش فعالیت‌های کراتین فسفوکیناز است. نشانه‌های غیراختصاصی التهاب سیستمیک (به عنوان مثال غلظت‌های پروتئین واکنشی C) ممکن است در بیماران شدیداً ناخوش به طور قابل توجهی افزایش داشته باشند.

■ تشخیص

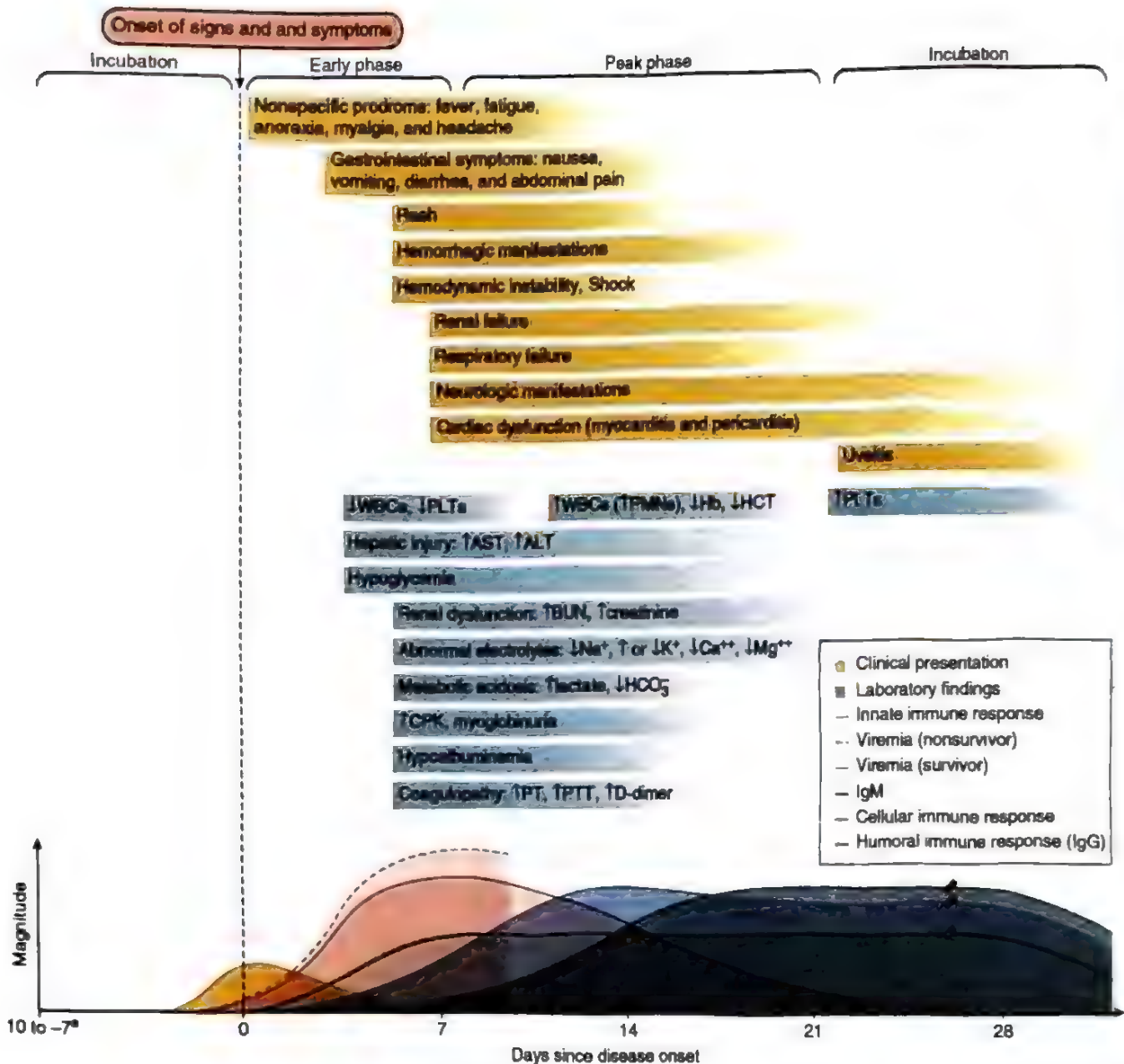
عقونتهای ناشی از فیلوویروس‌ها را نمی‌توان تنها براساس تظاهرات بالینی تشخیص داد. بیماری‌های بسیاری که در آفریقای استوایی معمول هستند، باید در تشخیص‌های افتراقی بیمار تب‌دار مدنظر باشند. تقریباً بروز تمام این بیماری‌ها از عفونت‌های فیلوویروسی بیشتر است و بنابراین طی بحث پیرامون تشخیص‌های افتراقی در شرایط غیر همه‌گیری کاندیداهای محتمل‌تری هستند؛ با این حال حین و قبل از دوره‌های همه‌گیری، تشخیص صحیح آزمایشگاهی جهت تأیید یا رد عفونت فیلوویروس را نمی‌توان کم اهمیت در نظر گرفت. مهم‌ترین بیماری‌های عفونی که بسیار شبیه FVD هستند، مالاریای فالسی پاروم و تب تیفوئید می‌باشند. سایر موارد مهم شامل آنتریت با اشریشیا کلی انتروهموراژیک، سپتی سمی گرم منفی (از جمله شیگلوز)، سپتی سمی مننگوکوکی، عفونت‌های

فاکتور بافتی، مصرف عوامل انعقادی، افزایش غلظت محصولات حاصل از تجزیه فیبرین (دی - دایمر) و غلظت کاهش‌یافته پروتئین C مشخصات معمول این عفونت هستند. در نتیجه، رسوب فیبرین و انسداد عروق کوچک توسط میکروترومبوز و نکروز / انفارکت هیپوکسیک ممکن است در برخی بافت‌ها خصوصاً در گنادها و با شیوع کمتر در کلیه‌ها و طحال، رخ دهد. به علاوه، پتشی، اکیموز، افیوژن‌های احشایی وسیع و سایر نشانه‌های هموراژیک در ارگان‌های داخلی، غشاهای مخاطی، و پوست قابل مشاهده هستند. با این حال از دست دادن خون فراوان به صورت واقعی نادر است (اگرچه مکرراً حین یا بعد از تولد کودک رخ می‌دهد). به هم خوردن تعادل سیتوکین‌ها یا سایر عوامل نظیر نیتریک اکسید، و آلودگی مستقیم و فعال‌سازی سلول‌های اندوتلیوم به احتمال قوی مسئول افزایش نفوذپذیری اندوتلیوم عروق خونی هستند. افزایش نفوذپذیری منجر به باز توزیع مایعات می‌شود؛ ادم بافت بینابینی و شوک هیپوولمیک یا سپتیک نتایج شایع هستند.

علی‌رغم این لیست طویل مشخصه‌های پاتوژنتیک، شواهد روزافزون به دست آمده از انسان‌ها پیشنهاد می‌کنند که پاسخ‌های ایمنی تطابقی مؤثر مختص فیلوویروس ایجاد می‌شوند که با کنترل و پاکسازی ویرومی و بهبود بالینی متعاقب آن در بیماران بازمانده همزمان است. با این حال بسته به شدت بیماری (شامل اختلال عملکرد ارگان و عوارض دیر هنگام)، بیماری بالینی ممکن است طولانی شده و بهبود ناکامل باشد.

■ تظاهرات بالینی

EBOD و MARD را نمی‌توان با مشاهده بالینی تمایز داد و برای تمام اهداف عملی ممکن است همان بیماری در نظر گرفته شود، اگرچه این وضعیت ممکن است با مشخص شدن وضوح بالاتر FVD انسانی تغییر کند. بروز نشانه‌های بالینی میان عفونت‌های انسانی ناشی از فیلوویروس‌های مختلف تفاوت چشمگیری ندارد به استثنای ویروس Reston که احتمالاً آپاتوژنیک است، گرچه به جز بیماران همه‌گیری EVD سال ۲۰۱۶-۲۰۱۳، تعداد بیماران کامل پایش شده بسیار کم است. دوره کمون بین ۲ تا ۲۵ روز است (اغلب ۶ تا ۱۰ روز) و پس از آن افراد آلوده دچار سندرم شبه آنفولانزای غیر اختصاصی می‌شوند که با شروع ناگهانی تب و لرز، سردرد شدید، سرفه، درد عضلانی، فارنژیت، آرترالژی مفاصل بزرگ، ایجاد بثورات ماکولوپاپولر و سایر علائم و نشانه‌ها مشخص می‌شود. این مرحله با فاز دوم (از حدود روز ۷-۵ بعد از



شکل ۵-۲۱۰ دوره بیماری ویروس ابولا. ALT، آلانین آمینوترانسفراز؛ AST، آسپاراتات آمینو ترانسفراز؛ BUN، نیتروژن اوره خون؛ CPK، کراتین فسفوکیناز؛ Hb، هموگلوبین؛ HCT، هماتوکریت؛ PLTs، پلاکت‌ها؛ PMNs، لکوسیت‌های پلی مورفونوکلتر؛ PT، زمان پروترومبین؛ PTT، زمان نسبی ترومبوبلاستین؛ WBCs، سلول‌های سفید خون.

گوشت وحشی؛ بستری در بیمارستان‌های روستایی با خوشه‌های بیماری بیمار به بیمار یا بیمار به پرسنل بهداشتی؛ یا تماس مستقیم با ساکنین محلی شدیداً بیمار باید شک را در پزشک ایجاد کند.

اگر شک به FVD براساس تظاهرات اپیدمیولوژیک و / یا تظاهرات بالینی وجود داشته باشد، بلافاصله باید به متخصصین بیماری‌های عفونی و مراجع بهداشتی ذی‌صلاح از جمله WHO

ریکترزایی، هپاتیت ویروسی فولمینانت، لپتوسپیروز، سرخک، و سایر عفونت‌های ویروسی با پیامد بالا (به خصوص تب زرد و تب لاسا) می‌شود. احتمالات غیرعفونی، نظیر نیش مار زهرآگین، مسمومیت با وارفارین و بسیاری از علل کوآگولوپاتی‌های اکتسابی یا ارثی نیز باید در بیمار دچار خونریزی در نظر گرفته شوند. سابقه تماس - از جمله بازدید از غارها یا معادن؛ تماس مستقیم با خفاش‌ها، پرمات‌های غیر انسان، یا

کشت‌های غیر فعال شده، می‌تواند با توجه به شکل رشته‌ای منحصربه‌فرد فیلوویریون (شکل ۲-۲۱۰)، تشخیص را تأیید کند. از بیوپسی‌های پوست فیکس شده در فرمالین و احتمالاً سواب‌های پوست می‌توان برای تشخیص بدون خطر پس از فوت، استفاده کرد. توالی‌بندی سریع ژنومی صحرایی (یا نزدیک صحرایی) در ابتدا جهت آگاه کردن اپیدمیولوژی کلاسیک در افریقای غربی حین همه‌گیری EVD در ۲۰۱۶-۲۰۱۳ به کار رفت و احتمال دارد که اساس کنترل و پاسخ همه‌گیری حتی در شرایط چالش برانگیز گردد.

درمان

عفونت‌های فیلوویروسی

هر درمانی در بیماران مبتلا به عفونت فیلوویروسی مشکوک یا تأیید شده باید تحت اقدامات احتیاطی شدید در خصوص پیشگیری و کنترل و توسط متخصصین مجرب با استفاده از تجهیزات حفاظت شخصی (PPE) و کسانی که به خوبی در خصوص مراقبت پیچیده از بیمار FVD آموزش دیده‌اند (به بخش "پیشگیری" رجوع کنید) انجام شود. درمان FVD کاملاً حمایتی است (و حتی آن درمان توسط محدودیت‌های منابع، محدود گشته است) چون کارایی و ایمنی اقدامات متقابل ضد ویروسی خاص در خارج از مدل‌های حیوانی بیماری به شدت مورد مطالعه قرار نگرفته است. همه‌گیری EVD در ۲۰۱۶-۲۰۱۳ در افریقای غربی نیاز به انجام تحقیق بالینی شدید، عملی و قابل قبول از نظر اخلاقی را در شرایط همه‌گیری برجسته کرد. براساس چالش‌ها و درس‌های آموخته شده در آن شرایط، اولین کارآزمایی بالینی تصادفی شده در نوع خود به نام Pamoja Tulinde Maisha (PALM) حین همه‌گیری EVD در ۲۰۲۰-۲۰۱۸ در جمهوری دموکراتیک کنگو انجام شد و دو درمان براساس mAbs اختصاصی ویروس ابولا را تشخیص داد تا میزان بقا را بهبود بخشد. REG-EB3 و mAb114 (ansuvimab- zykl) و maftivimab، atoltivimab و odesivimab- ebgn) متعاقباً برای درمان EVD در بزرگسالان (از جمله زنان باردار) و کودکان تأیید شده با PCR تأیید گردید. هر دو از طریق انفوزیون‌های تک دوز با پایش دقیق و در اسرع وقت بعد از تشخیص، آغاز و تجویز می‌شوند. علاوه بر این، کارآزمایی

اطلاع داده شود. تشخیص آزمایشگاهی FVD پیچیدگی زیادی ندارد ولی نیازمند مراقبت حداکثری (سطح ۴ ایمنی زیستی) است، که به طور معمول در کشورهایی که فیلوویروس اندمیک است موجود نیست. به طور فزاینده، تشخیص آزمایشگاهی با نمونه‌های غیرفعال شده بیمار در «جعبه‌های دستکش» صحرایی متحرک توسط پرسنل در محل آموزش دیده در استفاده ایمن از روش‌های تشخیصی که برای استفاده صحرایی در محیط‌های با محدودیت پایین‌تر اقتباس شده‌اند، انجام می‌گیرد. در نتیجه، نمونه‌های تشخیصی باید با احتیاط فراوان و استفاده مناسب از تجهیزات حفاظت فردی و تکنیک‌های سخت‌گیرانه حائل^۱، جمع‌آوری و پردازش شود. نمونه‌ها باید در محیط انتقال مناسب و با رعایت دقیق اقدامات احتیاطی ایمنی زیستی، به آزمایشگاه‌های مرجع ملی یا بین‌المللی WHO فرستاده شود. خون یا سرم فاز حاد، نمونه ارجح است زیرا معمولاً حاوی تیتراهای بالای فیلوویریون و آنتی‌بادی‌های اختصاصی فیلوویریون است.

روش‌های انتخابی فعلی برای تشخیص عفونت فیلوویروسی، RT-PCR است که یک یا تعداد بیشتری از ژن‌های فیلوویروس را مورد هدف قرار می‌دهد؛ محدوده معمول تشخیص ۵۰۰-۱۰۰۰ PFU در هر میلی لیتر سرم بسته به سنجش می‌باشد. رویکردهای ایمن، با چرخش سریع و استاندارد شده صحرایی بر پایه PCR (به عنوان مثال پلتفورم Cepheid GeneXpert) به طور فزاینده‌ای حین طغیان‌ها مستقر شده‌اند. ELISA با جذب آنتی‌ژن برای تشخیص ژنوم‌های فیلوویروس و پروتئین‌های فیلوویریون در حال تولید هستند و ممکن است به عنوان تست‌های تشخیص سریع نقطه مراقبت در آینده مفید باشند. ELISA با جذب مستقیم IgM، جذب مستقیم IgG یا جذب IgM برای تشخیص آنتی‌بادی‌های هدف گیرنده فیلوویریون از بیماران در مراحل بعدی بیماری (یعنی کسانی که قادر به ایجاد پاسخ قابل کشف آنتی‌بادی بوده‌اند)، از جمله بازمانده‌ها به کار می‌رود. تمام این آزمایشات را می‌توان در نمونه‌های تیمار شده با گوانیدینوم ایزوتیوسیانات (برای RT-PCR)، رادیاسیون کبالت - ۶۰ (برای ELISA) یا سایر اقدامات موثر برای غیرواگیر (noninfectious) کردن فیلوویروس، انجام داد. جداسازی ویروس از کشت سلولی و plaque assay برای اندازه‌گیری کمی یا تأیید تشخیصی، نسبتاً آسان است اما باید در آزمایشگاه‌ها با مهار حداکثری انجام شود. در صورت دسترسی، ارزیابی با میکروسکوپ الکترونی نمونه‌ها یا



PALM اشتیاق و ظرفیت ارائه مراقبت حمایتی و حیاتی پیشرفته‌تر همراه با اقدامات درمانی اختصاصی در شرایط همه‌گیری را نشان داد. اگرچه شواهدی وجود ندارد ولی روش‌های اجماعی درمانی عبارتند از مواردی که معمولاً برای سیتی‌سمی شدید/ سپسیس/ شوک توصیه می‌شوند (فصل ۳۰۴) و باید با تأکید بر رویکردهای استاندارد - یعنی پایش و پاسخ به اختلال عملکرد تنفسی (مثل اکسیژن)، اختلال عملکرد گردش خون (مثل جایگزین مایع داخل عروقی و حمایت وازوپرسور)، و اختلال عملکرد CNS (مثل رد علل برگشت‌پذیر، هیپوگلاسمی قابل توجه) - و همچنین تشخیص و مدیریت آسیب حاد کلیوی، خونریزی، اختلالات الکترولیتی، و وضعیت تغذیه‌ای و پیشگیری و درمان عقونتهای ثانویه یا همزمان به کار روند. مدیریت درد و تجویز داروهای ضد تب، ضد استفراغ، و ضد اسهال ممکن است در نظر گرفته شود. استراتژی‌های حیاتی و مهم جهت بهبود عواقب در اغلب بیماران FVD شدیداً ناخوش عبارتند از پیشگیری از اختلال عملکرد ارگان و ایجاد حمایت ارگانی موقتی مؤثر و ایمن (مثل تهویه مکانیکی و جایگزینی کلیه) تا رویکرد تجویز اقدامات متقابل پزشکی و ایجاد پاسخ‌های ایمنی اندوزن مؤثر را گسترش دهد.

■ عوارض

حتی در بیمارانی که بهبود اولیه ویرولوژیک یا بالینی دارند، عوارض در هفته دوم یا سوم بیماری ممکن است شامل این موارد باشد: عقونتهای ثانویه، اختلال عملکرد کلیوی پایدار، اختلالات عصبی (مثل مننژوانسفالیت مرتبط با ویروس ابولا، حوادث عروقی مغز، تشنج)، اختلال عملکرد قلبی (مثل میوکاردیت، پریکاردیت)، و ترومبوز وریدی. حاملگی و زایمان باعث عوارض شدید و مکرر جنین در عقونتهای فیلووویروسی به دلیل مصرف فاکتور لخته شدن، از دست رفتن جنین و/ یا از دست رفتن شدید خون حین تولد می‌گردد.

تعدادی از سکل‌ها خود گزارش‌دهی بودند یا سابقاً در بازمانده‌های FVD توصیف شده بودند از جمله میالژی و آرترالژی طولانی و گاهی اوقات ناتوان‌کننده، ضعف و سستی، آلوپسی، مشکلات بینایی (زا جمله یووئیت)، کاهش شنوایی، از دست رفتن حافظه و اختلال عملکرد شناختی عصبی، شرایط سلامت ذهنی (اضطراب، افسردگی، اختلال استرس بعد از تروما)، و مشکلات سیستم تولیدمثل. مطالعات مشاهده‌ای به

خوبی کنترل شده در بازماندگان EVD در ابتدا در پیامد همه‌گیری EVD افریقای غربی در ۲۰۱۶-۲۰۱۳ انجام شد. در مقایسه با گروه کنترل با تماس نزدیک آنها، بازماندگان لیبریایی EVD بروز افزایش یافته سردرد، آرترالژی و میالژی، از دست رفتن حافظه، خستگی، و فرکونسی ادرار و همچنین نتایج غیرطبیعی معاینات شکمی، قفسه سینه، عصبی، عضلانی اسکلتی و چشمی را داشتند. از موارد اهمیت فردی و بهداشت عمومی، پتانسیل بقای فیلووویروس‌ها در بخش‌های بافتی مصنوعی از نظر ایمنی (و مایعات مرتبط با آنها) در بازماندگان FVD بود؛ شایع‌ترین بخش مایع منی بازماندگان مرد (با پتانسیل نادر ولی تأیید شده از نظر انتقال جنسی و شعله‌وری دوباره همه‌گیری) است و به ندرت CNS (منجر به مننژوانسفالیت عودکننده می‌شود)، چشم (منجر به یووئیت عودکننده می‌شود)، و جفت (منجر به انتقال یا نارسایی جفتی می‌شود) می‌باشد. عودهای واقعی که با دوره FVD اولیه شباهت دارند بی‌نهایت نادر هستند ولی توصیف شده‌اند.

■ پیش‌آگهی

در بین شدیدترین بیماری‌های حاد ویروسی در انسان‌ها، FVD عموماً پیش‌آگهی ضعیفی دارند، اگرچه با ناهمگونی بسیار بیشتری از آنچه که در طول تاریخ تصور می‌شد؛ یعنی میزان کشته‌شدگی موردی ۹۰٪ نسبت داده شده برای دهه‌های زیاد به EVD نیاز به بازنگری داشته است. با یک پایگاه شواهد ناقص، عاقبت احتمالاً به عوامل بستگی دارد که شامل فیلووویروس خاص ایجادکننده عقونت (شکل ۳-۲۱۰)، عوامل میزبان (سن، وضعیت ایمنی، عوامل ژنتیکی ناشناخته میزبان)، راه و دوز تماس با ویروس، بار ویروسی، وجود و شدت اختلال عملکرد ارگان، و - به طور منتقدانه - دسترسی به اقدامات متقابل و مراقبت حمایتی مورد نیاز مختص فیلووویروس می‌باشد. پیشرفت‌های مداوم در اقدامات متقابل و مراقبت حمایتی مورد آخر احتمالاً منجر به بهبود میزان بقا در EVD می‌شود، ولی سلامت و تندرستی طولانی مدت و نتایج مربوط به ببقا برای بازماندگان FVD ناشناخته است. همچنین نامشخص است که چگونه دسترسی افزایش یافته به درمان‌های مختص فیلووویروس و حمایت حفظ‌کننده زندگی بر پایداری فیلووویروس در بازماندگان تأثیر خواهد گذاشت؛ نظارت کوتاه و بلندمدت جهت اجتناب از نتایج فردی (مثلاً عود، سندرم‌های التهابی عودکننده) و نتایج بهداشت عمومی (مثل شعله‌وری زنجیره‌های

اجتناب از تماس مستقیم فرد به فرد بدون تجهیزات حفاظت فردی مناسب، معمولاً برای جلوگیری از گسترش بیشتر کافی است زیرا ویرونها در شرایط طبیعی از طریق قطرات یا آئروسول‌ها منتقل نمی‌شوند. لوازم حفاظتی معمول که برای جلوگیری از عفونت فیلوویروسی کافی هستند، عبارت‌اند از: دستکش‌های یکبار مصرف، گان، پوشش کفش، حفاظ صورت، و / یا عینک حفاظدار. در صورت دسترسی از ماسک‌های N-95/N-100 نیز برای کاهش هر چه بیشتر خطر عفونت، ممکن است استفاده شود. ماسک‌های با فشار هوای مثبت باید برای اقدامات طبی پرخطر نظیر آنتوباسیون یا ساکشن کردن، مدنظر قرار گیرند. تجهیزات پزشکی نظیر دستکش یا سرنگ که در مراقبت از یک بیمار آلوده استفاده شده هرگز نباید مورد استفاده مجدد قرار گیرد. چون فیلوویرونها پوشش‌دار هستند، ضدعفونی کردن با شوینده‌ها^۱، نظیر سدیم داکسی کلرات ۱٪، دی‌ایتیل‌تر، یا ترکیبات فتولی، نسبتاً آسان است. محلول‌های سفیدکننده^۲ ۱:۱۰ و ۱:۱۰۰ به ترتیب برای ضدعفونی کردن سطوح و استفاده برای مدفوع / اجساد توصیه شده‌اند. در صورت امکان، موادی که بالقوه آلوده‌اند باید اتوکلاو شده، تحت تابش قرار گرفته^۳ یا نابود شوند. یک واکسن بر پایه ویروس ایندیانی نوترکیب استوماتیت وزیکولار که گلیکوپروتئین ویروس ابولا (rVSV-ZEBOV/Ervebo) را بیان می‌کند، از تحقیق انجام شده طی همه‌گیری EVD سال ۲۰۱۶-۲۰۱۳ در آفریقای غربی به وجود آمد که اولین واکسن فیلوویروس تأیید شده برای استفاده در ایالات متحده و اتحادیه اروپا بود. در حال حاضر به طور گسترده در یک استراتژی واکسیناسیون حلقه واکنشی مستقر شده است و در شرایط همه‌گیری EVD موارد تماس نزدیک و تماس آنها را هدف قرار می‌دهد و همچنین برای واکسیناسیون پرسنل مراقبت بهداشتی به کار رفته است. ایجاد و ارزیابی سایر کاندیدهای واکسن به سمت رویکردهای پیشگیری مکمل برای شرایط غیر همه‌گیری یا قبل از همه‌گیری ادامه دارد، و تأکید آنها بر دوام پاسخ‌های ایمنی و افزایش در وسعت پیشگیری به سمت سایر فیلوویروس‌ها است.

حتی در غیاب شواهد سطح بالا، اجماع متخصصین از استفاده هدفمند واکسن مختص ویروس ابولا یا پروفیلاکسی پس از تماس به منظور اجتناب از عفونت یا بیماری در پرسنل مراقبت بهداشتی که در نظر گرفته می‌شود که تماس پرخطر با ویروس

انتقال همه‌گیری در دوره قبل یا بعد از همه‌گیری) لازم خواهند بود.

اگرچه پیشرفت قابل توجهی در بالین EVD انسان به دست آمده است، مشابه این موارد را نمی‌توان هنوز برای بیماری ایجاد شده توسط فیلوویروس‌هایی غیر از ویروس ابولا چه در بیماری حاد چه در دوران نقاهت مطرح کرد.

■ کنترل و پیشگیری

پیشگیری از مواجهه با فیلوویروس در طبیعت به علت عدم درک کامل از اکولوژی این ویروس‌ها، دشوار است. جهت پیشگیری از عفونت ماربورگ ویروس، مفیدترین توصیه به افرادی که به مناطقی که Egyptian rousettes یافت می‌شود وارد می‌گردند یا در این مناطق زندگی می‌کنند، اجتناب از تماس مستقیم یا غیرمستقیم با این حیوانات است. پیشگیری در طبیعت در مورد ابولا ویروس‌های پاتوژنیک مشکل‌تر می‌باشد که عمدتاً به دلیل مشخص نشدن مخازن قطعی آنها تاکنون است. همه‌گیری‌های EBOD نه با خفاش بلکه با شکار کردن یا مصرف گوشت پریمات‌های غیر انسان مرتبط شده است. مکانیسم ورود ابولا ویروس به جمعیت‌های پریمات‌های غیر انسان (اگر اصلاً اتفاق بیافتد) واضح نیست (فقط یک ابولا ویروس به نام ویروس جنگل Taï، به صراحت در پریمات‌های غیرانسانی وحشی شناسایی شده است). بنابراین تاکنون جهت پیشگیری از عفونت ابولا ویروس، تنها توصیه به افراد محلی و مسافران خودداری از مواجهه با گوشت حیوانات بیشه، پریمات‌های غیر انسان و خفاش‌ها است. در هر شرایطی، به کارگیری زودهنگام محلی انسان‌شناسان پزشکی قویاً توصیه می‌شود تا از ارتباطات و توضیحات مناسب که به عنوان تهدید یا حمایت تلقی نمی‌شوند اطمینان حاصل شود.

روش‌های پیشگیری بیومدیکال سابقاً محدود به موارد آزمایش شده و واقعی کنترل همه‌گیری، تمرکز بر تشخیص و جداسازی موارد، ردیابی تماس، اطمینان از این که پرسنل مراقبت بهداشتی و سایر پرسنل مسؤول آموزش و ظرفیت مناسب پیشگیری و کنترل عفونت را دارند، و اجتناب از وقایع انتقال پرخطر بوده است. اقدامات با هدف پیشگیری و کنترل عفونت عبارتند از روش‌های حائل پرستاری نسبتاً ساده، استفاده هوشیارانه از PPE مناسب، قرنطینه و ردیابی تماس که معمولاً به طور مؤثر همه‌گیری‌های FVD را خاتمه می‌دهد یا حداقل محدود نگه می‌دارد. جدا کردن افراد آلوده و تماس‌های آنها و



- DUDASG et al: Virusgenomes reveal factors that spread and sustained the Ebola epidemic. *Nature* 544:309, 2017.
- HOENENTetal: TherapeuticstrategiestotargettheEbola virus life cycle. *Nat Rev Microbiol* 17:593, 2019.
- JACOBST et al: Ebola virus disease. *Nat Rev Dis Primers* 6:13, 2020. KUHN JH et al: Filoviridae, in *Fields Virology*, Vol 1, 7th ed, PM Howley et al (eds). Philadelphia, Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2020, pp 449-503.
- MATZ KM et al: Ebola vaccine trials: Progress in vaccine safety and immunogenicity. *Expert Rev Vaccines* 18:1229, 2019.
- MULANGU S et al: A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med* 381:2293, 2019.
- REGULES JA et al: A recombinant vesicular stomatitis virus Ebola vaccine. *N Engl J Med* 376:330, 2017.

ابولا داشته‌اند (مثلاً بعد از آسیب‌دیدگی با سوزن) اطلاع‌رسانی می‌کند. در مورد بازماندگان مذکر، اجتناب از فعالیت جنسی با شریک جنسی به مدت حداقل ۱۲ ماه بعد از ناپدید شدن علائم بالینی توصیه می‌گردد، مگر اینکه آزمایش‌ها اثبات نمایند که مایع منی عاری از فیلوویروس‌ها است. (استفاده از کاندوم عموماً برای تمامی فعالیت‌های جنسی توصیه شده است.) بافت‌های مجرای تناسلی و CNS از جمله بافت‌های چشمی و مایعات بازماندگان باید با احتیاطات مناسب تا زمانی که مشخص گردد که عاری از فیلوویروس می‌باشد، مدیریت شوند. نقش درمان‌های مختص فیلوویروس در پیشگیری یا درمان ماندگاری فیلوویرال نامشخص است.

■ برای مطالعه بیشتر

- CNOPS L et al: Essentials of filoviral load quantification. *Lancet Infect Dis* 16:e134, 2016.



بخش ۱۶

عفونت‌های قارچی

پاتوزنز؛ تشخیص و درمان عفونت‌های قارچی

Michail S. Lionakis, John E. Edwards Jr.

تعریف و اتیولوژی

در دهه‌های اخیر، عفونت‌های قارچی انسان به طور قابل توجهی در سراسر جهان افزایش پیدا کرده‌اند که علت آن پاندمی ایدز، مصرف گسترده داروهای ضد باکتریایی و معرفی موارد سایتوتوکسیک و بیولوژیک پزشکی دقیق برای درمان بیماری‌های خودایمن و نئوپلاستیک و استفاده در بیمارانی که تحت پیوند اعضای توپر یا پیوند سلول بنیادی هماتوپتیک قرار گرفته‌اند، می‌باشد. علاوه بر این، افزایش اخیر عفونت‌های قارچی که توسط گونه‌های مقاوم به دارو ایجاد شده‌اند مثل کاندیدا گلابراتا و کاندیدا اوریس مقاوم به آزول و/یا اکینوکاندین و آسپرژیلوس فومیگاتوس مقاوم به آزول، باعث افزایش نگرانی شده است. در بین حدود ۵ میلیون گونه قارچی، تنها تعداد کمی باعث عفونت‌های انسانی می‌شوند (جدول ۱-۲۱۱).

عفونت‌های قارچی براساس محل آناتومیک به عفونت‌های جلدی مخاطی و ارگان عمقی و براساس اپیدمیولوژی به عفونت‌های اندمیک و فرصت طلب طبقه‌بندی می‌شوند. عفونت‌های جلدی مخاطی می‌توانند عوارض شدیدی ایجاد کنند، اما بندرت کشنده هستند. عفونت‌های ارگان‌های عمقی نیز بیماری شدید ایجاد می‌کنند، و اغلب میزان کشندگی بالایی دارند. مایکوزیس‌های آندمیک عفونت‌هایی هستند که توسط ارگانیسم‌های قارچی که جزء میکروبیوتای طبیعی انسان نیستند ایجاد می‌شوند، این عفونت‌ها از منابع محیطی کسب می‌شوند. در عوض مایکوزیس‌های فرصت طلب توسط قارچ‌هایی (کاندیدا و آسپرژیلوس) که عمدتاً بخشی از میکروبیوتای انسان هستند، ایجاد می‌شوند و حضور فراگیر این ارگانیسم‌ها در طبیعت باعث می‌شود که میزبان، دچار ضعف ایمنی^۱، به راحتی به این عفونت‌ها آلوده شود (جدول ۱-۲۱۱). قارچ‌های فرصت طلب، زمانی که پاسخ ایمنی مختل میزبان، اجازه تبدیل از حالت هم‌سفرگی^۲ بی‌خطر به پاتوزن‌های مهاجم را بدهد، باعث ایجاد عفونت‌های جدی می‌شوند. قارچ‌های

اندمیک معمولاً باعث بیماری خود محدود در میزبانان با ایمنی سالم می‌شوند ولی در بیماران با سرکوب ایمنی منجر به بیماری شدید می‌گردند.

قارچ‌ها از نظر مورفولوژی به این سه دسته طبقه‌بندی می‌شوند: مخمر^۳، کپک^۴ و قارچ‌های دوشکلی^۵ (دیمورفیک). مخمرها به شکل سلول‌های تکی گرد یا ارگانیسم‌های در حال جوانه زدن دیده می‌شوند. کپک‌ها به صورت رشته‌هایی که هیف^۶ نامیده می‌شوند، هم در دمای اتاق و هم در بافت رشد می‌کنند. آسپرژیلوس، موکورال‌ها، و درماتوفیت‌ها که پوست و ناخن‌ها را آلوده می‌کنند، قارچ‌های کپک هستند. در این سیستم طبقه‌بندی حالت‌های گوناگونی رخ می‌دهد. به عنوان مثال، قارچ کاندیدا وقتی بافت را آلوده می‌کند، هم به شکل مخمر و هم به شکل رشته‌ای^۷ (هیف کاذب)^۸ ممکن است دیده شود (به استثناء *C. glabrata* و *C. auris* که در بافت فقط مخمر تشکیل می‌دهد)؛ در عوض کریپتوکوکوس فقط به حالت مخمر وجود دارد. حالت دوشکلی برای توصیف قارچ‌هایی به کار می‌رود که در بافت به شکل مخمر یا ساختارهای کروی بزرگ رشد می‌کنند، اما در محیط در دمای اتاق بصورت اشکال رشته‌ای هستند (جدول ۱-۲۱۱).

بیماران عفونت ارگان عمقی توسط کپک‌ها و قارچ‌های دوشکلی اندمیک را از طریق تنفس کسب می‌کنند. درماتوفیت‌های پوستی عمدتاً از طریق محیط کسب می‌شوند ولی انتقال انسان به انسان نیز ممکن است رخ دهد. کاندیدای هم‌سفره به بافت‌های عمقی از محل‌های کلونیزاسیون مخاطی که معمولاً در دستگاه گوارش می‌باشد، حمله می‌کند.

در این فصل، ما اصول کلی ایمونولوژی، تشخیص و درمان مرتبط با شایع‌ترین عفونت‌های قارچی انسان را مطرح می‌کنیم.

■ پاتوزنز

در دهه گذشته، درک ما از مسیرهای شناسایی قارچ و مکانیسم‌های دفاعی اکتسابی و ذاتی ضد قارچی مختص بافت در میزبان به طور قابل توجهی گسترش یافته است. پیشرفت

1- immunocompromised host

2- commensal

4- mold

6- hyphae

8- pseudohyphae

3- yeast

5- dimorphic fungus

7- filamentous form

جدول ۱-۲۱. عفونت‌های اصلی قارچی، جمعیت‌های بیمار پرخطر مرتبط و تست‌های تشخیصی

INFECTION (MOST COMMON FUNGAL GENERA AND SPECIES)	CLINICAL SYNDROME(S)	RISK FACTOR(S)	DIAGNOSTIC TEST(S)
Mold (Filamentous) Fungi			
Aspergillosis (<i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>A. terreus</i> , <i>A. flavus</i> , <i>A. niger</i> , <i>A. nidulans</i> *)	Pneumonia or disseminated infection ABPA Keratitis	Neutropenia, glucocorticoids, HSCT, post-influenza or COVID-19, BTK inhibition Atopic individuals Direct inoculation	Culture of BAL fluid: low sensitivity, nonspecific (colonization, contamination) Histologic examination of tissue*: acute-angle septate hyphae Biomarkers: GM (BAL > serum); serum BDG (nonspecific)
Mucormycosis (<i>Rhizopus</i> , <i>Rhizomucor</i> , <i>Mucor</i> , <i>Cunninghamella</i> , and <i>Lichtheimia</i> spp.)	Sinopulmonary infection Rhinocerebral infection Necrotizing skin infection	Neutropenia, HSCT Diabetic ketoacidosis Direct inoculation (e.g., tornado victims)	Culture of BAL fluid or sinus tissue: very low sensitivity Histologic examination of tissue: ribbon-like aseptate hyphae Biomarkers: Negative
Fusariosis (<i>Fusarium solani</i> , <i>F. oxysporum</i>)	Pneumonia or disseminated infection Keratitis	Neutropenia Direct inoculation	Culture of tissue or blood: one of the few molds recovered from blood Histologic examination of tissue: acute-angle septate hyphae Biomarkers: GM can be positive; BDG (nonspecific)
Scedosporiosis (<i>Scedosporium apiospermum</i>)	Pneumonia or disseminated infection	Neutropenia, glucocorticoids, HSCT	Culture of BAL: low sensitivity, nonspecific (colonization, contamination) Histologic examination of tissue: acute-angle septate hyphae Biomarkers: BDG can be positive
Phaeohyphomycosis (<i>Cladophialophora</i> , <i>Alternaria</i> , <i>Phialophora</i> , <i>Rhinocladiella</i> , <i>Exophiala</i> , and <i>Exserohilum</i> spp.)	Sinopulmonary, CNS, or disseminated infection Skin infection Allergic sinusitis	HSCT, neutropenia, glucocorticoids, healthy individuals (for CNS) Direct inoculation Atopic individuals	Culture of ordinarily sterile site Histologic examination of tissue: cell walls may appear dark brown or golden on H&E; Fontana-Masson may stain fungal melanin
Dermatophytosis (<i>Trichophyton</i> , <i>Microsporum</i> , and <i>Epidermophyton</i> spp.)	Skin and nail infections	Healthy individuals	Culture or microscopic examination of scrapings or clippings: chains of arthrospores (diagnostic)
Eumycetoma (<i>Madurella mycetomatis</i>)	Skin and subcutaneous infections	Healthy individuals	Culture and macroscopic and histologic examination of grains harvested from biopsy or aspiration
Yeast Fungi			
Mucosal candidiasis* (<i>Candida albicans</i> , <i>C. glabrata</i>)	Oropharyngeal or esophageal candidiasis Vulvovaginal candidiasis	AIDS, glucocorticoids Antibiotic use	Culture of mucosal surfaces Histologic examination of esophageal tissue or wet preparation (10% KOH) of vaginal discharge: yeast and/or pseudohyphae
Invasive candidiasis* (<i>C. albicans</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. auris</i>)	Candidemia Disseminated infection (spleen, liver, kidney, eye, heart, CNS)	Critical illness (ICU) Neutropenia, glucocorticoids	Culture of blood: low sensitivity Histologic examination of tissue: yeast and/or pseudohyphae Biomarkers/other tests: BDG (nonspecific); T2 magnetic resonance in whole blood
Cryptococcosis (<i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>C. gattii</i>)	Pneumonia Osteomyelitis Meningoencephalitis	AIDS, glucocorticoids Sarcoidosis AIDS, AAbs to IFN- γ or GM-CSF, BTK or JAK inhibition	Culture of CSF, BAL fluid, blood Microscopic examination of tissue or CSF: encapsulated yeast (GMS, India ink, mucicarmine stain) Biomarkers: <i>Cryptococcus</i> Ag (serum, CSF) is sensitive and specific
Trichosporonosis* (<i>Trichosporon asahii</i> , <i>T. mucoides</i> , <i>T. asteroides</i>)	Superficial skin infection (white piedra) Disseminated infection (skin, eye)	Healthy individuals Neutropenia, glucocorticoids, HSCT, SOT	Culture of tissue or blood Histologic examination of tissue: yeasts, hyphae, and arthroconidia Biomarkers: BDG can be positive
Endemic Dimorphic Fungi			
Histoplasmosis (<i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>H. duboisii</i> (in Africa))	Self-limited pneumonia Disseminated infection (liver, bone, bone marrow) Fibrosing mediastinitis	Healthy individuals AIDS, SOT, glucocorticoids, AAbs to IFN- γ , JAK or TNF- α inhibition	Culture of blood or tissue: low sensitivity; weeks needed for growth Histologic examination of tissue: yeast with narrow-based budding Other tests: <i>Histoplasma</i> Ag (urine > serum > BAL); BDG can be positive; serology (CF) can be useful in non-AIDS patients
Blastomycosis (<i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>B. gilchristii</i>)	Pneumonia Disseminated infection (skin, bone, mucosal surfaces, genitourinary tract)	Healthy individuals AIDS, glucocorticoids, TNF- α inhibition	Culture of BAL or tissue: low sensitivity; weeks needed for growth Histologic examination of tissue: yeast with broad-based budding Other tests: serology (CF, ID) has low sensitivity; <i>Blastomyces</i> Ag test cross-reacts with other endemic fungi; GM can be positive
Coccidioidomycosis (<i>Coccidioides immitis</i> , <i>C. posadasii</i>)	Self-limited pneumonia Disseminated infection (CNS, bone)	Healthy individuals AIDS, glucocorticoids, TNF- α inhibition	Culture is diagnostic* Histologic examination: spherules Other tests: serology (CF, ID); <i>Coccidioides</i> Ag test can be useful in CNS infection; BDG can be positive

جدول ۱-۲۱. عفونت‌های اصلی قارچی، جمعیت‌های بیمار پرخطر مرتبط و تست‌های تشخیصی (ادامه)

INFECTION (MOST COMMON FUNGAL GENERA AND SPECIES)	CLINICAL SYNDROME(S)	RISK FACTOR(S)	DIAGNOSTIC TEST(S)
Paracoccidioidomycosis (<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> , <i>P. lutzii</i>)	Pneumonia Disseminated infection (skin, bone, mucosal surfaces)	Healthy individuals AIDS, glucocorticoids	Culture of tissue: active disease; several weeks needed for growth Histologic examination of KOH preparations or tissue: yeast with budding in steering-wheel pattern Other tests: serology (ID, CF); <i>Paracoccidioides</i> Ag test
Sporotrichosis (<i>Sporothrix schenckii</i>)	Lymphocutaneous infection (ascending lymphangitis) Disseminated infection	Direct inoculation AIDS, glucocorticoids	Culture of tissue (diagnostic) Histologic examination: cigar-shaped yeast, often with surrounding asteroid body
Talaromycosis (<i>Talaromyces marneffei</i>)	Pneumonia Disseminated infection (skin, bone, mucosal surfaces)	Healthy individuals AIDS, glucocorticoids, AABs to IFN- γ	Culture of tissue (diagnostic) Histologic examination of tissue: yeasts with transverse septa Biomarkers: GM is often positive
Adiaspiromycosis (<i>Emmonsia crescens</i> , <i>E. parva</i>)	Pneumonia	Occupational dust exposure	Culture: nonculturable Histologic examination: thick-walled adiaspore within granuloma
Emergomycosis (<i>Emergomycetes africanus</i> , <i>E. pasteurianus</i>)	Disseminated infection (lungs, skin)	AIDS, SOT	Culture of infected tissue Histologic examination of tissue: yeast with narrow- based budding Biomarkers: Histoplasma Ag can be positive
Chromoblastomycosis (<i>Fonsecaea pedrosoi</i> , <i>F. monophora</i>)	Skin and subcutaneous tissue infections	Healthy individuals	Culture of infected tissue Histologic examination of scrapings (KOH) or tissue (GMS): sclerotic bodies (pathognomonic)
Other Fungi			
Pneumocystosis ^a (<i>Pneumocystis jirovecii</i>)	Pneumonia Disseminated infection (eye, CNS, skin, gastrointestinal tract)	AIDS, glucocorticoids, BTK inhibition AIDS	Culture: nonculturable Histologic examination (gold standard): special (GMS, Diff- Quik) or immunofluorescence stains Biomarkers/other tests: BDG (nonspecific); BAL fluid PCR (sensitive; can be positive in colonized individuals)

^a*A. nidulans* is seen almost exclusively in chronic granulomatous disease. ^bGMS or PAS stains. ^cSome *Candida* species form pseudohyphae. ^d*Trichosporon* species are yeast-like fungi that also generate septate hyphae and arthroconidia. ^e*Coccidioides* is a laboratory hazard. It is important to notify the microbiology laboratory if this infection is suspected. ^f*Pneumocystis* is present in cyst and trophozoite forms.

Abbreviations: AABs, autoantibodies; ABPA, allergic bronchopulmonary aspergillosis; Ag, antigen; BAL, bronchoalveolar lavage; BDG, β -D-glucan; BTK, Bruton's tyrosine kinase; CF, complement fixation; CNS, central nervous system; CSF, cerebrospinal fluid; GM, galactomannan; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; GMS, Gomori methenamine silver; H&E, hematoxylin and eosin; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; ICU, intensive care unit; ID, immunodiffusion; IFN- γ , interferon γ ; JAK, Janus kinase; KOH, potassium hydroxide; PAS, periodic acid-Schiff; PCR, polymerase chain reaction; SOT, solid organ transplantation; TNF- α , tumor necrosis factor α .

قارچی نمی‌شود، در عین حال پلی‌مورفیسم‌ها در مولکول‌های مسیر TLR ممکن است خطر بیماری قارچی را در افراد شدیداً بدحال یا دچار سرکوب ایمنی افزایش دهد، و تحریک TLR ممکن است باعث تقویت ایمنی محافظت‌کننده CLR شود، همان‌طور که با آگونیست TLR7 یعنی ایمی‌کیمود در کروموبلاستومایکوز نشان داده شده است.

ایجاد مدل‌های حیوانی مرتبط از نظر بالینی از مایکوز و خصوصیات فنوتیپی عفونت‌های قارچی که در بیماران با نقص ایمنی اولیه و در دریافت‌کنندگان بیولوژیک‌های هدف گیرنده مسیر ایمنی ایجاد می‌شود منجر به توصیف الزامات اختصاصی قارچی، سلولی و بافتی برای دفاع ضدقارچی در میزبان شده است (شکل ۱-۲۱۱).

در سطح مشترک مخاطی، سلول‌های لنفوئید تولیدکننده IL-17 نقش حیاتی در حفاظت را از طریق تحریک تولید پپتیدهای ضد میکروبی از سلول اپی‌تلیال که تهاجم مخاطی کاندیدا را محدود می‌نماید، ایفا می‌کنند. در واقع، بیماران مبتلا به ایدز در خطر کاندیدیاز مخاطی (ولی نه مهاجم) قرار دارند. به

عمده کشف و خصوصیات عملکردی مسیر پیام‌رسانی CLR/SYK/CARD9^۱ بوده است، که تشخیص پلی‌ساکارید قارچی را میانجی‌گری می‌کند و تولید مدیاتور پیش التهابی، به کارگیری لکوسیت، فعالسازی التهابی، و تمایز سلول Th17 بر اثر تهاجم قارچ را هماهنگ می‌کند. کمبود CARD9 ارثی در انسان باعث بیماری قارچی مهاجم و جلدی مخاطی شدید می‌شود و تنها نقص ایمنی اولیه شناخته شده است که حساسیت به عفونت خاص قارچی بدون استعداد به سایر عفونت‌ها، موارد خودایمن، آلرژی یا سرطان را نمایان می‌کنند. این نکته مورد توجه است که بیماران با کمبود CARD9 دچار عفونت‌هایی با قارچ‌هایی خاص در بافت‌هایی خاص می‌شوند که عبارتند از (۱) کاندیدیاز مزمن جلدی مخاطی مرتبط با پاسخ‌های ناقص اینترلوکین (IL) 17؛ (۲) عفونت‌های سیستم عصبی مرکزی (CNS) به دلیل کاندیدا (ولی همچنین توسط آسپرژیلوس و فئوهایفومیست‌ها) و مرتبط با پاسخ‌های میکروگلایال-نوتروفیلی مختل؛ و (۳) درماتوفیتوز عمقی. بنابراین، کاربرد بالینی مهارکننده‌های SYK برای خودایمنی و سرطان ممکن است منجر به بیماری قارچی فرصت‌طلب شود. نقص اثری انسانی پیام‌دهی گیرنده شبه Toll (TLR) منجر به بیماری خودبخودی

ماکروفاژها مثل کریتوکوکوس، پنوموسیستیس، و قارچ‌های دوشکلی اندمیک، به تعامل بین سلول‌های لنفوئید تولیدکننده اینترفرون گاما (γ -IFN) و ماکروفاژهای تولیدکننده IL-12 که کشتن قارچ داخل ماکروفاژ را امکان‌پذیر می‌کنند، بستگی دارد (شکل ۱-۲۱۱). در واقع بیماران مبتلا به ایدز و کسانی که گلوکوکورتیکوئید دریافت می‌کنند که بر روی لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها هم از نظر کمیت و هم کیفیت اثر می‌گذارد، در خطر عفونت‌های شدید توسط این قارچ‌ها هستند. بر این اساس، اختلال ارثی محور پیام‌رسانی γ -IFN/IL12 که به دلیل جهش‌هایی در IRF8, STAT1, IFNQR2, IFNGR1, IL12RB1 یا GATA2 رخ می‌دهد بر استعداد عفونت شدید توسط قارچ‌های درون ماکروفاژی (و سایر پاتوژن‌های درون ماکروفاژی مثل مایکوباکتρία و سالمونلا) تأکید می‌نماید. علاوه بر این، آنتی‌بادی مونوکلونال هدف قرار دهنده γ -IFN به نام امپالوماب، مهارکننده‌های JAK پاسخ‌های سلولی وابسته به γ -IFN را بلوک می‌کنند، و اتوآنتی‌بادی‌هایی علیه γ -IFN، باعث استعداد به عفونت با قارچ‌های درون ماکروفاژی می‌شوند، همچنین بیولوژیک‌های هدف قرار دهنده فاکتور نکروز تومور (α -TNF) و اتوآنتی‌بادی‌ها علیه فاکتور تحریک‌کننده کلونی ماکروفاژ - گرانولوسیت (GM-CSF) چنین اعمالی را انجام می‌دهند. آخرین عوامل مستعدکننده، نقش مرکزی این دو سایتوکین مرتبط با Th1 (α -TNF و GM-CSF) را در فعالسازی ماکروفاژ آشکار می‌کنند.

روی هم رفته این مشاهدات نشان می‌دهند که عوامل سلولی و مولکولی که باعث تحریک پاسخ‌های ایمنی حفاظت‌کننده ضد قارچی می‌شوند، به میزان زیادی بسته به محل آناتومیک عفونت، قارچ مسبب، و جمعیت بیمار تفاوت می‌کند (جدول ۱-۲۱۱). اطلاعات رو به رشدی در مورد پاسخ‌های ایمونولوژیک انسان به قارچ‌ها در اطلاع‌رسانی استراتژی‌های پزشکی دقیق برای ارزیابی خطر، پروفیلاکسی، ایمنی درمانی، و واکسیناسیون بیماران آسیب‌پذیر، نویدبخش است.

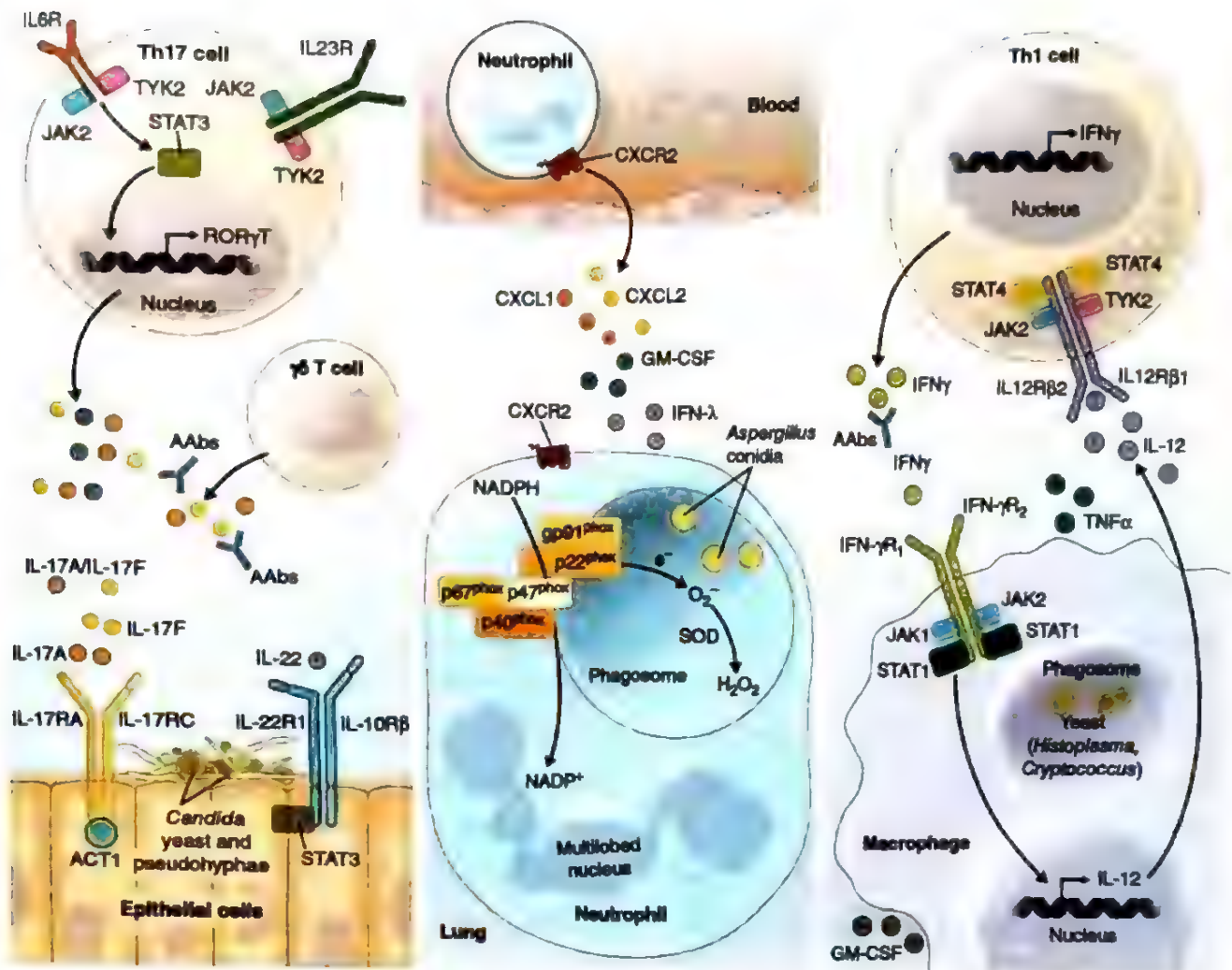
■ تشخیص

روش‌های تشخیصی به کار رفته برای عفونت‌های قارچی مختلف در جدول ۱-۲۱۱ آورده شده است و با جزئیات در فصول مربوط به مایکوزهای خاص که در ادامه این بخش هستند نوشته شده‌اند. تشخیص قطعی هر عفونت قارچی مستلزم شناسایی

طور هماهنگ، نقص ارثی پیام‌رسانی IL-17 که به دلیل جهش در IL17F, IL-17RA, IL17RC, یا TRAF3IP2 (که آدابتوز گیرنده IL-17 ACT1 را کدگذاری می‌کند) یا مهار فارماکولوژیک پیام‌رسانی IL17 توسط بیولوژیک‌هایی که IL-17p40, IL-13p14, IL-17a, IL-17A/IL-TH یا IL-17RA را هدف قرار می‌دهند، ایجاد می‌شود باعث کاندیاز مخاطی (ولی نه مهاجم) می‌گردد. سایر شرایطی که زمینه‌ساز استعداد بریا کاندیدیاز حاوی مخاطی مزمن می‌باشند عبارتند از نقص‌های ایمنی اولیه به دلیل جهش‌هایی در STAT1, STAT3, DOCK8, JNK1, IRF8, CARD9, و RORC که همگی سلول‌های Th17 را مختل می‌کنند، و همچنین دیستروفی خودایمن پلی اندوکریتوپاتی - کاندیدیاز - اکتودرمال (APECED) و تیموما که اتوآنتی‌بادی‌های علیه IL-17A, IL-17F, و IL-22 را نشان می‌دهند. این نکته مورد توجه است که کاندیدیاز واژینال (برخلاف کاندیدیاز اوروفارنژیال و ازوفارژیال) در شرایط درمان آنتی‌بیوتیکی و نه ایدز ایجاد می‌شوند؛ این مشاهده بر نقش میکروبیوتا در کنترل قارچی در مخاط واژن (ولی نه دهان) تأکید می‌کند.

از سوی دیگر، نوتروفیل‌ها - ولی نه لنفوسیت‌ها - برای کنترل عفونت‌های مهاجم ایجاد شده توسط آسپرژیلوس (و سایر کپک‌های استنشاقی) و کاندیدا حیاتی است (شکل ۱-۲۱۱). در واقع بیماران با نوتروپنی القا شده توسط شیمی‌درمانی و بیمارانی که تحت پیوند آلوژنیک سلول بنیادی هماتوپتیک قرار گرفته‌اند، در خطر کاندیدیاز و آسپرژیلوس مهاجم هستند. هر دو مکانیسم‌های افکتور اکسیداتیو و غیراکسیداتیو وابسته به انفجار در نوتروفیل‌ها برای کشتن قارچ، عملیاتی هستند. نقص ارثی در تولید سوپراکسید نوتروفیل به دلیل جهش‌هایی در پنج زیرواحد کمپلکس نیکوتین آمید آدنین دی‌نوکلئوتید فسفات (NADPH) اکسیداز باعث بیماری گرانولوماتوز مزمن می‌شود، یک نقص ایمنی اولیه پروتوپتیک که حامل خطر آسپرژیلوس مهاجم در حدود ۵۰-۴۰٪ در تمام طول عمر می‌باشد؛ به ندرت (یعنی در کمتر از ۵٪ موارد). بیماری گرانولوماتوز مزمن باعث ایجاد استعداد کاندیدیاز مهاجم می‌گردد. ایجاد غیرمنتظره عفونت‌های کپکی مهاجم در گیرندگان مهارکنندگان تیروزین کیناز بروتون (BTK) اخیراً از نقش حیاتی BTK در ترویج عملکردهای افکتور ضدقارچی وابسته به فاگوسیت میلوئید پرده‌برداری کرد.

علاوه بر این، دفاع میزبان علیه قارچ‌های ساکن در



شکل ۲۱۱-۱ دفاع میزبان علیه قارچ. چپ: تولید IL-17A، IL-17F و IL-22 توسط سلول‌های Th17، سلول‌های Th17، سلول‌های gdT و سلول‌های لنفوتیو ذاتی باعث محافظت از تهاجم مخاطی کاندیدا می‌شوند. STAT3 باعث تمایز Th17 از طریق القای RORγt می‌گردد. IL-17A و IL-17F به IL-17RA و IL-17RC بر روی سلول‌های اپی تلیال متصل می‌شوند و از طریق ACT1 پیام‌رسانی می‌کنند تا پپتیدهای ضد میکروبی تولید نمایند که رشد قارچ را مهار می‌نماید. IL-22 به گیرنده خود بر روی سلول‌های اپی تلیال متصل می‌شود و STAT3 را فعال می‌کند تا ترمیم و پرولیفراسیون اپی تلیال را میانجی‌گری نماید. ستون وسط: فعالسازی نوتروفیل‌های CXCR2⁺ به کار گرفته شده از خون در ریه آلوده به اسپریلوس مونتاژ ۵ زیر واحد NADPH اکسیداز و تولید سوپر اکسید را امکان‌پذیر می‌کند که کشتن قارچی را ترویج می‌نماید. تولید گونه‌های اکسیژن واکنشی توسط نوتروفیل‌ها توسط سلول‌های دندریتی پلاسماستیتوئید و مشتق از مونوسیت از طریق GM-CSF نوع I و نوع III اینترفرون‌ها تسهیل می‌گردد. راست: تعامل سلول‌های Th1 با ماکروفاژها علیه قارچ دو شکلی اندمیک درون ماکروفاژی، پنوموسیستیس، و کریپتوکوکوس محافظت‌کننده است. هنگام جذب قارچ، ماکروفاژها IL-12 تولید می‌کنند که به رسپتور خود بر روی سلول‌های T متصل می‌شود و با STAT4 را فعال می‌سازد و نتیجه آن آزادسازی IFN-γ به رسپتور خود بر روی ماکروفاژها متصل می‌شود و STAT1 را فعال می‌کند و در نتیجه توانایی کشتن قارچ را فراهم می‌آورد. TNF-α و GM-CSF نیز برای فعالسازی ماکروفاژ حیاتی هستند. AAbs، اوتوانتی‌بادی‌ها؛ IL-12 اینترفون؛ IFN اینترفرون؛ JAK جانوس کیناز؛ GM-CSF، فاکتور محرک کلونی ماکروفاژ-کرانولوسیت؛ NADPH، نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید فسفات؛ RORγt، گیرنده γ ارفان مرتبط با RAR، سوپر اکسید دیسموتاز؛ STAT، مبدل سیگنال و فعال‌کننده رونویسی؛ TNF، فاکتور نکروز تومور؛ TYK2، تیروزین کیناز ۲.

مجزای خود را دارد که تشخیص را تسهیل می‌کند (جدول ۲۱۱-۱). رنگ‌آمیزی‌های مرسوم برای تشخیص قارچ،

هیستوپاتولوژیک قارچی که به بافت حمله کرده و به موازات آن کشت قارچ از نمونه می‌باشد. هر قارچ الگوی مورفولوژیک

■ داروهای ضدقارچی

در این قسمت مرور کوتاهی بر داروهای در دسترس جهت درمان عفونت‌های قارچی خواهیم داشت. جزئیات رژیم‌های درمانی و جداول استفاده از آنها و راهبردهای درمانی در فصل‌های خاص مایکوزیس‌ها که متعاقباً در این بخش آمده‌اند، شرح داده خواهد شد. از آنجایی که ارگاناسم‌های قارچی، مثل سلول‌های انسان، یوکاریوتیک هستند، تشخیص داروهایی که به‌طور انتخابی قارچ‌ها را کشته یا مهار می‌کنند ولی برای سلول‌های انسانی سمی نمی‌باشند، یک چالش است. در واقع داروهای ضدقارچ بسیار کمتری نسبت به داروهای ضد باکتریایی به طب بالینی معرفی شده‌اند.

باتوجه به تشخیص و درمان عفونت‌های قارچی

آغاز زود هنگام درمان ضد قارچی مناسب جزء حیاتی نتایج مطلوب است همان‌طور که در مورد کاندیدی، اسپریلوزیس و موکورمایکوزیس نشان داده شده است. علاوه بر این، کنترل منبع عفونت مهم است - به عنوان مثال با خارج‌سازی کاتتر ورید مرکزی در کاندیدی، درناژ آبسه‌های شکمی در کاندیدیاز درون شکمی و دبریدمان جراحی بافت سینوس در موکورمایکوزیس. علاوه بر این، عامل اساسی در پروگنوز مطلوب در بیماران با مایکوزهای فرصت‌طلب رسیدن به بازسازی ایمنی است - به عنوان مثال با ترمیم نوتروفیل، کاهش دوز گلوکوکورتیکوئیدها با سایر داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی، یا آغاز درمان ضد رتروویروسی ترکیبی در ایدز.

■ آمفوتریسین B^۱ (AmB)

معرفی AmB در دهه ۱۹۵۰، درمان عفونت‌های قارچی ارگان‌های عمقی را دگرگون ساخت. قبل از پیدایش AmB، منتزیت کریپتوکوکی و سایر عفونت‌های قارچی منتشر تقریباً همیشه مرگبار بودند. AmB وسیع‌الطیف‌ترین داروی ضد قارچی باقی می‌ماند. مکانیسم فانگوسیدال عملکرد شامل اتصال مستقیم به ارگوسترول و ورود به درون غشای سلول قارچی است که منجر به لیز اسموتیک سلول می‌گردد. AmB داروی ضد قارچ ترجیحی برای درمان موکورمایکوزیس و فوساریوزیس و برای القای درمان منتزیت کریپتوکوکی و عفونت‌های منتشر

پریودیک اسید - شیف^۱ و گوموری متنامین سیلور^۲ هستند. کاندیدا برخلاف سایر قارچ‌ها، در نمونه‌های بافتی که با روش گرم رنگ‌آمیزی شده‌اند، قابل مشاهده است. رنگ‌آمیزی همتوکسیلین و اتوزین الگوهای بافتی همراه با بیماری قارچی را توصیف می‌کند (تشکیل گرانولوما، تهاجم عروقی، نکروز) ولی برای تشخیص با اطمینان قارچ در بافت ناکافی است. روش جوهر هندی^۳ در مورد مایع مغزی نخاعی (CSF) برای کریپتوکوکوزیس تشخیصی است. امروزه بیشتر آزمایشگاه‌ها برای تشخیص قارچ در نمونه‌های مایع از رنگ‌آمیزی کالکوفلوئور سفید^۴ به همراه میکروسکوپ فلوئورسانس استفاده می‌کنند. کشت قارچی مثبت خون یا بافت ممکن است یا کلونیزاسیون بیمار یا آلودگی آزمایشگاهی را به جای عفونت واقعی نشان دهد که محتمل‌ترین سناریو بسته به قارچ و محل عفونت است. با وجود آن که در خون گونه‌های کاندیدا را می‌توان با هر یک از سیستم‌های کشت خون اتوماتیک^۵ که امروز به طور گسترده بکار می‌روند، جستجو کرد، تکنیک سانتیفریژ تجزیه‌ای حساسیت کشت خون را هم در مورد کاندیدا و هم قارچ‌های با شیوع کمتر (مانند هیستوپلاسما) افزایش می‌دهد. روش MALDI-TOF-MS^۶ امروزه به صورتی گسترده برای شناسایی و تخصیص قارچ به دست آمده از کشت به کار رفته است.

چندین تست سرولوژیک و آنتی‌ژن قارچی در دسترس در حساسیت و ویژگی تفاوت دارند. معتبرترین این تست‌ها آنتی‌بادی کوکسیدیوئیدز، آنتی‌ژن هیستوپلاسما، و آنتی‌ژن پلی ساکاریدی کریپتوکوک هستند. تست‌های سرولوژیک برای سایر قارچ‌های دوشکلی اندمیک نیز در دسترس هستند (جدول ۱-۲۱۱). تست گالاکتومانان^۷ - خصوصاً در مایع لاواژ برونکوالوئولار - برای تشخیص اسپریلوس مفید است؛ با این حال نتایج منفی کاذب، خصوصاً در بیماران دریافت‌کننده پروفیلاکسی ضد قارچی، شایع هستند و نتایج مثبت کاذب ممکن است با سایر عفونت‌های قارچی رخ دهد. تست بتاگلوکان ارزش پیشگویی‌کنندگی منفی بالایی برای کاندیدیاز مهاجم دارد ولی فاقد اختصاصیت است. رزونانس مغناطیسی T2 نیز امروزه توسط سازمان غذا و داروی (FDA) ایالات متحده برای تشخیص کاندیدا در خون تأیید شده است. چندین واکنش زنجیره پلیمرز و سنجش هیبریدیژاسیون اسید نوکلئیک برای تشخیص قارچ وجود دارند ولی استانداردسازی نشده‌اند و به طور گسترده در کلینیک به کار نمی‌روند.

1- periodic acid-Schiff

2- Gomori methenamine silver

3- India ink

4- calcofluor white

5- automated blood culture systems

6- Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry

7- galactomannan

8- Amphotericin B

ایجاد شده توسط قارچ دوشکلی اندمیک باقی می‌ماند. AmB محدودیت‌های متعددی دارد از جمله نداشتن فرمولاسیون خوراکی و سمیت بارز، عمدتاً کلیوی و مرتبط با انفوزیون (تب، لرز، ترومبوز). معرفی فرمولاسیون‌های AmB لیپید این سمیت‌ها را تخفیف داده است و فرمولاسیون‌های لیپید وسیعاً جایگزین فرمولاسیون اصلی داکسی‌کولات در شرایط غنی از منبع شده است. در کشورهای در حال توسعه، AmB داکسی‌کولات هنوز به طور گسترده به کار می‌رود چون فرمولاسیون‌های لیپید هزینه بالایی دارند. دو فرمولاسیون لیپیدی که به طور معمول در کلینیک به کار می‌روند، کمپلکس لیپید AmB و AmB لیپوزومال هستند که پروفایل‌های اثربخشی، سمیت و نفوذ بافتی قابل مقایسه‌ای از خود نشان می‌دهند.

■ آزول‌ها

این گروه از داروهای ضدقارچ مزایای مهمی نسبت به AmB دارند که شامل نداشتن سمیت کلیوی، و دسترسی فرآورده خوراکی وریدی است. مکانیسم عمل آزول‌ها مهار سنتز ارگوسترول و لانوسترول ۱۴ آلفا - دمتیلاز در غشای سلولی قارچ است. با انباشت واسطه‌های استرول توکسیک و توقف رشد متعاقب آن. برخلاف AmB، آزول‌ها متوقف‌کننده^۱ قارچ هستند نه کشنده^۲ آنها.

فلوکونازول فلوکونازول نقش بسیار مهمی در درمان

عفونت‌های قارچی مختلف، بازی می‌کند. از مهم‌ترین مزایای آن، وجود هر دو فرمولاسیون خوراکی و وریدی، نیمه‌عمر طولانی، نفوذ به اکثر مایعات بدن (شامل مایعات داخل چشم، CSF، ادرار) و حداقل سمیت است. این دارو به ندرت باعث سمیت کبدی می‌شود؛ دوزهای بالا ممکن است منجر به آلپسی، خشکی دهان، و مزه فلزی شود. نسبت به آزول‌های جدیدتر در برابر *Candida glabrata* و *Candida krusei* تأثیر کمتری برخوردار است.

فلوکونازول به داروی انتخابی در درمان مننژیت

کوکسیدیوئیدی تبدیل شده است، هر چند که عود متعاقب درمان با این دارو وجود داشته است. به علاوه، فلوکونازول در هر دو درمان تحکیمی^۳ و نگهدارنده^۴ در مننژیت کریپتوکوکی و درمان کاندیدایز مخاطی مفید است. برای درمان کاندیدی در بیماران که شدیداً بدحال یا دچار سرکوب ایمنی نمی‌باشند، به کار رفته است؛ در این بیماران، دیده شده که فلوکونازول به همان اندازه

AmB مؤثر است. به علت نگرانی درباره امکان وجود سویه‌های کاندیدای مقاوم به آزول بسیاری از پزشکان درمان را با یک اکتینوکاندین شروع می‌کنند و زمانی که گونه‌های حساس کاندیدا شناسایی شدند فلوکونازول را جایگزین آن می‌کنند. فلوکونازول به عنوان پروفیلاکسی در گیرندگان پیوند آلوژنیک مغز استخوان و بیماران پیوند کبدی که پرخطر تلقی می‌شوند، مؤثر است. اگرچه بسیاری از مراکز امروزه از پوساکونازول در بیماران نوتروپنیک استفاده می‌کنند (با توجه به طیف اضافه اثر آن در برابر کپک‌ها). استفاده از فلوکونازول برای پروفیلاکسی در بیماران مبتلا به لوسمی، بیماران مبتلا به AIDS با شمارش T cellهای CD4+ پایین و بیماران جراحی بخش‌های مراقبت ویژه مورد اختلاف نظر است.

ایتراکونازول^۵ ایتراکونازول به شکل وریدی و خوراکی

(کپسول و سوسپانسیون) موجود است و فعالیت ضد قارچی وسیع‌تری دارد - یعنی علیه کپک‌ها و قارچ‌های دو شکلی اندمیک. ایتراکونازول داروی انتخابی در موارد خفیف تا متوسط هیستوپلاسموزیس و بلاستومایکوزیس است و برای درمان کوکسیدیوئید مایکوزیس مزمن، فئوهایفومایکوزیس، اسپوروتریکوزیس، و مایکوزهای جلدی مخاطی مثل کاندیدایز دهانی حلقی، تینه‌آورسیکالر، تینه‌آکاپیتیس و انیکومایکوزیس نیز استفاده شده است. اگرچه این دارو از طرف اداره غذا و داروی (FDA) آمریکا برای استفاده در بیماران تبار نوتروپنیک تأیید گردیده است. ولی در حال حاضر اکثر مراکز در این بیماران از آزول‌های جدیدتر استفاده می‌کنند. از معایب ایتراکونازول می‌توان به نفوذ ضعیف به CSF، استفاده از سیکلودکسترین در هر دو شکل سوسپانسیون خوراکی و فرمولاسیون وریدی، اختلاف زیاد در میزان جذب کپسول‌ها و نیاز به پایش سطوح خونی در بیمارانی که به دلیل مایکوزیس‌های منتشر کپسول دریافت می‌کنند، اشاره نمود. ایتراکونازول یک مهارکننده قوی CYP3A4 است؛ این خصوصیت منجر به تداخلات دارویی بارزی می‌شود. دارو باعث هیپاتوتوکسیسیته، سمیت قلبی می‌شود که ممکن است به شکل نارسایی قلبی احتقانی تظاهر نماید.

1- fungistatic

2- fungicidal

3- consolidation therapy

4- maintenance therapy

5- itraconazole

کارآزمایی‌های بالینی کنترل شده وجود ندارد. فرمول قرص با جذب کمتر از حد مطلوب که با سوسپانسیون رخ می‌دهد، مختل نمی‌شود؛ قرص همچنین باعث سطوح خونی بالاتر و قابل اعتمادتری از دارو می‌گردد. پوساکونازول سمیت کبدی کمتری نسبت به ووریکونازول دارد و منجر به سمیت پوستی، بینایی یا استخوانی که با ووریکونازول رخ می‌دهد، نمی‌شود. با این حال، استفاده از پوساکونازول با تداخلات دارویی مهم مرتبط با P450 ارتباط دارد.

باتوجه به تشخیص و درمان عفونت‌های قارچی

ایزاووکونازول جدیدترین آزول یعنی ایزاووکونازول، در فرمولاسیون خوراکی و وریدی در دسترس است و فعالیت ضد قارچی گسترده مشابه پوساکونازول دارد. ایزاووکونازول توسط FDA برای درمان آسپرژیلوس (براساس کارآزمایی کنترل شده تصادفی که آن را کمتر از ووریکونازول ندید) و موکورمایکوزیس (براساس کارآزمایی باز غیر مقایسه‌ای در ۳۷ بیمار) تأیید شده است. تجربیات آینده قطعاً جایگاه آن را در درمان‌های ضد قارچ تعیین خواهد کرد. به نظر می‌رسد که ایزاووکونازول سمیت کبدی کمتری نسبت به ووریکونازول داشته باشد؛ منجر به سمیت پوستی یا بینایی نمی‌شود، و نسبت به ووریکونازول تداخلات دارویی مرتبط با P450 کمتری ایجاد می‌کند.

■ اکینوکاندین‌ها

اکینوکاندین‌ها، شامل داروهای *anidulafungin*، *caspofungin* و *micalofungin* تأیید شده توسط FDA می‌باشند که تنها به صورت فرمولاسیون وریدی در دسترس هستند و آنزیم β -glucan سنتاز^۵ را مهار می‌کنند که این آنزیم برای سنتز دیواره سلولی در قارچ‌ها لازم است و از اجزای سلول‌های انسانی به شمار نمی‌آید. سه اکینوکاندین پروفایل اثربخشی، سمیت و نفوذ بافتی قابل مقایسه‌ای دارند؛ در برابر کاندیدا، قارچ‌کش^۶ محسوب شده و در مقابل آسپرژیلوس متوقف کننده قارچ به حساب می‌آیند؛ و فعالیتی علیه سایر کپک‌ها، کریپتوکوکوس یا قارچ‌های دو شکلی اندمیک ندارند. تا به امروز بیشترین استفاده آنها در برابر عفونت‌های کاندیدیایی است. این داروها سه مزیت عمده دارند: فعالیت در مقابل تمام گونه‌های کاندیدا، سمیت نسبتاً کم و تداخلات دارویی اندک. تمامی اکینوکاندین‌ها دارای

ووریکونازول^۱ ووریکونازول در هر دو فرمولاسیون خوراکی و وریدی موجود است. ووریکونازول از طیف فعالیت ضدقارچی بسیار گسترده‌تری نسبت به فلوکونازول (شامل *C. glabrata* و *C. krusei*، آسپرژیلوس، سووسپوریوم، قارچ‌های دوشکلی اندمیک - ولی نه موکورال‌ها) برخوردار است و در اغلب مایعات بدن وارد می‌شود (مایع چشمی، CSF). معمولاً از آن به عنوان داروی انتخابی خط اول در درمان آسپرژیلوزیس استفاده می‌شود و همچنین در درمان سدوسپوریوزیس و به عنوان درمان پلکانی (ولی نه اولیه) برای کوکسیدیوایدومایکوز، بلاستومایکوز و هیستوپلاسموز به کار رفته است. ووریکونازول به طور قابل توجهی گران‌تر از فلوکونازول است و مانند ایتراکونازول، استفاده از آن با تداخلات متعدد با داروهایی که معمولاً در بیماران در معرض خطر عفونت‌های قارچی استفاده می‌شوند، مرتبط است. سمیت کبدی، بثورات پوستی (شامل حساسیت به نور)، و اختلالات بینایی نسبتاً شایع هستند و مراقبت از نظر سرطان پوست در مصرف طولانی مدت، لازم است. یک سمیت منحصر به فرد ووریکونازول در بین آزول‌ها، پریوستیت مرتبط با فلوئوروزیس می‌باشد. پایش سطوح دارویی حیاتی است چون (۱) این دارو در کبد توسط CYP2C9، CYP3A4 و CYP2C19 متابولیزه می‌شود؛ و (۲) تنوع ژنتیک انسانی در مورد فعالیت CYP2C19 وجود دارد و می‌تواند منجر به تنوع مهم سطوح دارویی در بین بیماران گردد. دوز دارو باید در افرادی که نارسایی کبدی دارند کاهش یابد. تنظیم دوز در افراد مبتلا به نارسایی کلیوی ضروری نیست؛ با این وجود بدلیل آنکه فرمولاسیون IV به شکل سیکلودکسترین^۲ تهیه می‌شود، در بیماران مبتلا به نارسایی شدید کلیوی باید با احتیاط به کار رود.

پوساکونازول^۳ پوساکونازول فعالیت وسیع‌تری نسبت به ووریکونازول دارد، از جمله فعالیت علیه موکورال‌ها. هم فرمولاسیون خوراکی (سوسپانسیون، قرص) و هم وریدی در دسترس است. پوساکونازول توسط FDA برای پروفیل‌اکسی ضد قارچی در بیماران لوکمیک نوتروپنیک و دریافت‌کنندگان پیوند سلول بنیادی هماتوپوئیتیک آلونژیک و همچنین درمان کاندیدیاز دهانی حلقی از جمله عفونت‌های مقاوم به فلوکونازول یا ایتراکونازول تأیید شده است. گزارش شده است که پوساکونازول به عنوان درمان نجات‌بخش^۴ در آسپرژیلوزیس، موکورمایکوزیس، فوژاریوزیس، کریپتوکوکوزیس، هیستوپلاسموزیس، و کوکسیدیوایدومایکوزیس مؤثر است ولی

1- voriconazole

2- cyclodextrin

3- Posaconazole

4- salvage therapy

5- β -1,3-glucan synthase

6- fungicidal

■ Terbinafin و Griseofulvin

گریزوفولوین از قدیم برای عفونت کرم حلقوی به کار می‌رفته است. تربینافین که سنتز ارگوسترول و اسکوالن اپوکسیداز را مهار می‌کند امروزه برای عفونت کرم حلقوی و اونیکومایکوزیس به کار می‌رود و در هر دو شرایط به همان اندازه ایتراکونازول و بیشتر از گریزوفولوین مؤثر است. تربینافین اگرچه علیه سایر قارچ‌ها فعال است ولی به خوبی به درون بافت‌هایی بجز پوست و ناخن‌ها نفوذ نمی‌کند و بنابراین برای مایکوزیس سیستمیک ترجیح داده نمی‌شود. تربینافین خطر سمیت کبدی دارد.

■ داروهای ضدقارچ موضعی

بحث مفصل درباره داروهای موضعی مایکوزیس جلدی مخاطی خارج از حیطه این فصل است؛ برای این منظور می‌توان به میحث درماتولوژی مراجعه کرد (فصل ۲۱۹). از بین آژولها کلوتریمازول، میکونازول و کتوکونازول، اغلب به صورت موضعی برای درمان مایکوزهای جلدی شایع و همچنین کاندیدیاز واژینال و دهانی حلقی به کار می‌رود. در کاندیدیاز واژینال، فلوکونازول خوراکی که یک بار تجویز می‌شود این مزیت را دارد که نیازی به استفاده مکرر داخل واژن ندارد. نیستاتین به عنوان یک پلی‌ان و AmB به صورت موضعی هم در برفک دهانی - حلقی و هم در کاندیدیازیس واژینال مورد استفاده قرار می‌گیرد. داروهای مفید دیگر از سایر دسته‌های دارویی برای درمان این شرایط عبارتند از:

terbinafine, halprogin, ciclopirox و undecylenic acid, tolnaftate, naftifine

■ برای مطالعه بیشتر

Bennett JE: Introduction to mycoses, in Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 9th ed, JE Bennett et al (eds). Philadelphia, Elsevier Saunders, 2020, pp 3086-3082.

LIONAKIS MS, LEVITZ SM: Host control of fungal infections: Lessons from basic studies and human cohorts. Annu Rev Immunol 157:36, 2018.

PAPPAS PG et al: Clinical mycology today: A synopsis of the mycoses study group education and research consortium (MSGERC) second biennial meeting, September 27-30, 2018, Big Sky, Montana, a proposed global research agenda. Med Mycol 569:58, 2020.

بالا ترین حد حداقل غلظت مهارکنندگی (MIC) در برابر می‌باشند؛ مشخص نیست که آیا مقادیر بالاتر MIC نشان‌دهنده تأثیر بالینی کمتر در برابر این گونه‌ها می‌باشد یا نه.

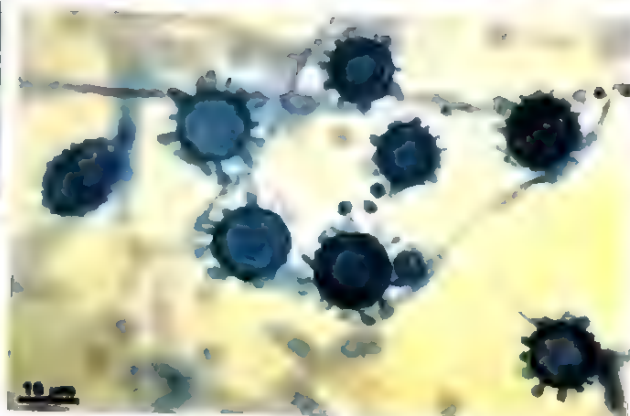
براساس کارآزمایی‌های شاهددار مشخص شده که کاسپوفانژین^۲ در درمان کاندیدی و کاندیدیازیس مهاجم به اندازه آمفوتریسین B، و در درمان ازوفازیت کاندیدی به اندازه فلوکونازول مؤثر است. به علاوه کاسپوفانژین در درمان نجات‌بخش اسپرژیلوزیس مؤثر بوده است. Anidulafungin در درمان کاندیدی در بیماران غیرنوتروپنیک، ازوفازیت کاندیدی، عفونت داخل شکمی و پریتونیت مورد تأیید FDA قرار گرفته است. در کارآزمایی‌های شاهددار نشان داده شده است که تأثیر Anidulafungin در برابر کاندیدی و کاندیدیازیس مهاجم نسبت به فلوکونازول کمتر نبوده و احتمالاً بیشتر است و در برابر ازوفازیت کاندیدی هم به اندازه فلوکونازول مؤثر می‌باشد. Micafungin در درمان ازوفازیت کاندیدی و کاندیدی و انجام پیشگیری ضدقارچی در افرادی که پیوند سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک دریافت می‌کنند، مورد تأیید FDA قرار گرفته است. در مطالعات open-label نتایج مطلوبی از micafungin در درمان کاندیدیاز و اسپرژیلوس مهاجم حاصل شده است.

■ فلو‌سی‌توزین (5-Fluorocytosine)

استفاده از فلو‌سی‌توزین در سالهای اخیر دلیل تولید داروهای ضدقارچ جدید کاهش یافته است. مکانیسم عمل آن شامل تبدیل درون قارچی ه فلوئورووراسیل می‌باشد که سنتز DNA قارچی را مهار می‌کند. استفاده از فلو‌سی‌توزین در ترکیب با AmB به عنوان درمان القایی برای منژیت کریپتوکوکی براساس اثرات متقابل سینرژستی داروها و نفوذ مطلوب فلو‌سی‌توزین به CSF است که باعث القای کاهش سریع بار کریپتوکوکی در CSF می‌شود. فلو‌سی‌توزین همچنین در ترکیب با AmB برای درمان اندوکاردیت و منژیت کاندیدی به کار می‌رود، اگرچه کارآزمایی‌های مقایسه‌ای با تک درمانی AmB وجود ندارد. تک درمانی فلو‌سی‌توزین توصیه نمی‌شود چون با ایجاد مقاومت مرتبط است. فلو‌سی‌توزین می‌تواند منجر به سرکوب مغز استخوان و سمیت کبدی شود که زمانی که دارو با AmB به کار می‌رود، تشدید می‌گردد.

1- minimal inhibitory concentrations

2- Caspofungin



شکل ۱-۲۱۲ کونیدی‌های کروی خاردار مربوط به *H. کپسولاتوم* (رنگ آمیزی: lacto-phenol cotton blue) که در آزمایشگاه در دمای اتاق رشد کرده‌اند.

می‌شود. توزیع جغرافیایی هیستوپلاسموز با رطوبت و ماهیت اسیدی خاک نواحی اندمیک ارتباط دارد. در خاکی که با فضولات پرندگان یا خفاش‌ها غنی شده است، رشد و هاگ‌زایی^۴ هیستوپلاسم افزایش می‌یابد. پراکنده شدن خاک حاوی ارگانیسم، منجر به افشانه شدن^۵ میکروکونیدی‌ها می‌شود که انسان‌های اطراف در معرض آن قرار می‌گیرند. فعالیت‌هایی که باعث افزایش میزان تماس و در معرض قرار گرفتن می‌شود، عبارتند از: غارنوردی^۶، حفاری، تمیز کردن قفس پرندگان، تخریب و نوسازی ساختمان‌های قدیمی و قطع درختان مرده. اکثر مواردی که در خارج از مناطق بسیار آندمیک مشاهده می‌شود به دلیل ورود بیماری از نقطه دیگر است؛ مثلاً در اروپا که هیستوپلاسموز اغلب تشخیص داده می‌شود و اکثراً در مهاجرین از یا مسافرن به مناطق اندمیک سایر قاره‌ها رخ می‌دهد. اپیدمیولوژی هیستوپلاسموزیس به علت تغییرات جهانی آب و هوا و گسترش جمعیت‌های در معرض خطر و افزایش سفرهای بین‌المللی و بین قاره‌ای که عفونت را به مناطق غیراندمیک جهان وارد می‌کند، در حال تغییر است. جمعیت در معرض خطر هیستوپلاسموزیس در حال افزایش است و این به علت افزایش تعداد بیماران دریافت‌کننده درمان‌های سرکوب

1- *Histoplasma capsulatum*

2- *H. capsulatum* Var. *Capsulatum*

3- microconidial

4- sporulation

5- aerosolization

6- spelunking



هیستوپلاسموزیس

Chadi A. Hage, L. Joseph Wheat

۲۱۲

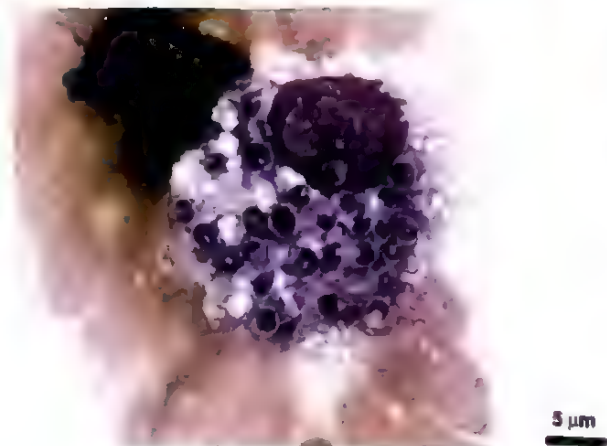
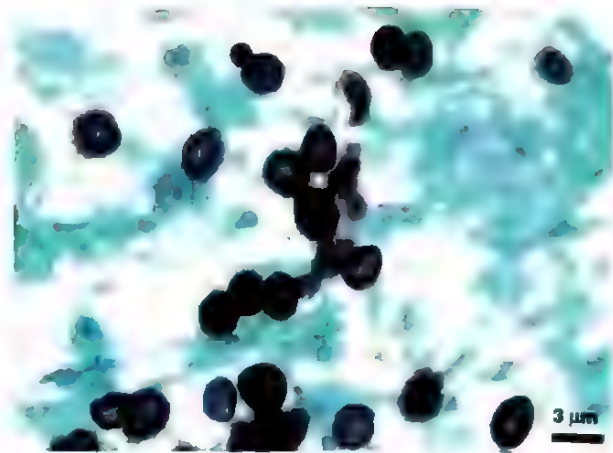
■ اتیولوژی

هیستوپلاسم کپسولاتوم^۱ که یک قارچ دوشکلی (دیمورفیک) براساس دما است، عامل اتیولوژیک بیماری هیستوپلاسموزیس می‌باشد. در اکثر نواحی آندمیک در آمریکای شمالی، *H. کپسولاتوم*، واریته‌ی کپسولاتوم^۲ عامل ایجادکننده بیماری است. هیستوپلاسموزیس در آمریکای مرکزی و جنوبی شایع است و توسط دسته‌ای از هیستوپلاسم کپسولاتوم، واریته‌ی کپسولاتوم ایجاد می‌شود که از نظر ژنتیکی از سایر ارگانیسم‌های مولد بیماری در سایر مناطق متفاوت است. در آفریقا، همچنین *H. کپسولاتوم* واریته‌ی *duboisii* نیز یافت شده است. مخمرهای واریته‌ی *duboisii* بزرگتر از واریته‌ی کپسولاتوم هستند.

میسلیوم‌ها که بطور طبیعی شکل عفونت‌زای هیستوپلاسم هستند، ظاهر ویژه‌ای با اشکال میکروکونیدیایی^۳ و ماکروکونیدیایی دارند (شکل ۱-۲۱۲). میکروکونیدی‌ها بیضی شکل هستند و بقدری کوچکند (۲ تا ۴ میکرومتر) که می‌توانند به برونش‌یول‌های انتهایی و آلوئول‌ها برسند. میسلیوم‌ها پس از آلوده کردن میزبان به سرعت تبدیل به حالت مخمر می‌شوند که درون ماکروفازها و سایر فاگوسیت‌ها دیده می‌شوند. اشکال مخمری مشخصاً ریز هستند (۵-۲ μm) و گهگاه جوانه‌های نازک دارند (شکل ۲-۲۱۲). در محیط آزمایشگاه، میسلیوم‌ها در دمای اتاق بهتر رشد می‌کنند، حال آن که مخمرها در دمای ۳۷°C در محیط کشت غنی شده رشد می‌کنند.

■ اپیدمیولوژی

هیستوپلاسموزیس شایع‌ترین مایکوزیس آندمیک در آمریکای شمالی است. با وجود آن که این بیماری قارچی در سراسر جهان گزارش شده است، حالت آندمیک آن به ویژه در اوهایو و دره‌های رودخانه می‌سی‌سی‌پی در آمریکای شمالی و برخی بخش‌های خاص مکزیک، آمریکای مرکزی و جنوبی (برزیل)، آفریقا و آسیا قابل مشاهده می‌باشد. هیستوپلاسموزیس در خارج از مناطق اندمیک شناخته شده مرسوم نسبتاً زیاد گزارش داده



شکل ۲-۲۱۲ A. مخمرهای در حال جوانه زدن کوچک ($2-5\mu m$) و باریک مربوط به *H. کپسولاتوم* در لاواژ مایع برونکوالوئولار (رنگ آمیزی Grocott's methenamine silver). B. مخمرهای داخل سلولی *H. کپسولاتوم* در ماکروفاژ آلوئولی بیمار مبتلا به ایدز و هیستوپلاسموزیس منتشر (رنگ گیسما)

ایمنی، اختلالات خودایمن، سرطان و پیوند عضو است.

■ بیماری‌زایی و آسیب‌شناسی

عفونت متعاقب استنشاق میکروکونیدی‌ها ایجاد می‌شود (شکل ۲۰۷-۱). میکروکونیدی‌ها به محض رسیدن به فضاهای آلوئولی، توسط ماکروفاژهای آلوئولی شناسایی و احاطه می‌شوند. در این زمان، میکروکونیدی‌ها تبدیل به مخمر می‌شوند (شکل ۲۰۷-۲). این فرایند برای بیماری‌زایی هیستوپلاسم ضروری است و به فراهم بودن کلسیم و آهن قابل دسترس در داخل فاگوسیت بستگی دارد. مخمرها قدرت رشد و تکثیر در داخل ماکروفاژهای در حال استراحت را دارند. نوتروفیل‌ها و سپس لنفوسیت‌ها به محل عفونت کشیده می‌شوند. مخمرها قبل از

ایجاد پاسخ ایمنی سلولی، از فاگوزوم‌ها به عنوان وسایل جابجایی استفاده می‌کنند و به گره لنفاوی موضعی منتقل می‌شوند. سپس از آنجا از طریق خون به سراسر سیستم رتیکولواندوتلیال انتشار می‌یابند. پاسخ ایمنی سلولی مناسب تقریباً ۲ هفته پس از آلودگی ایجاد می‌شود. سلول‌های T اینترفرون گاما تولید می‌کنند تا در کشتن ارگانیزم و کنترل پیشرفت بیماری به ماکروفاژها کمک کنند. اینترلوکین-۱۲^۱ و عامل نکروز تومور آلفا ($TNF\alpha$) نقش اساسی در ایمنی سلولی علیه *H. کپسولاتوم* دارند. نهایتاً در میزبانی که ایمنی طبیعی دارد، ماکروفاژها، لنفوسیت‌ها، و سلول‌های اپیتلیال ساماندهی شده و گرانولوم‌هایی تشکیل می‌دهند که از گسترش ارگانیزم‌ها جلوگیری می‌کند. این گرانولوم‌ها معمولاً فیبروزه و کلسیفیه می‌شوند؛ در مناطق آندمیک، در افراد سالم، ندول‌های ریوی کلسیفیه، گره‌های لنفاوی کلسیفیه شده ناحیه مدیاستن و کلسیفیکاسیون‌های هپاتواسپلنیک^۲ به وفور دیده می‌شود. سابقه آلودگی به *H. کپسولاتوم* در افراد دارای ایمنی طبیعی، مصونیت از عفونت مجدد^۳ ایجاد می‌کند. در بیمارانی که اختلال ایمنی سلولی دارند، این عفونت به‌طور مناسب محدود نشده و می‌تواند در سراسر سیستم رتیکولر اندوتلیال انتشار یابد. هیستوپلاسموزیس منتشر پیشرونده^۴ (PDH) می‌تواند ارگان‌های متعدد، اغلب شامل ریه‌ها، مغز استخوان، طحال، کبد (شکل ۲۱۲-۳)، غدد فوق کلیوی، و غشاهای جلدی مخاطی را گرفتار نماید. هیستوپلاسموزیس غیرفعال، برخلاف سل نهفته فعالیت مجدد پیدا نمی‌کند. در بیماران مبتلا به اختلال خفیف سیستم‌های ایمنی، عفونت فعال ممکن است بی‌سر و صدا باشد و نهایتاً با افت بیشتر در ایمنی، بدتر گردد.

در بیماری‌های ساختاری ریوی (مانند آمفیزم)، پاکسازی هیستوپلاسموزیس ریوی دچار اشکال شده و بیماری مزمن ریوی می‌تواند ایجاد شود. این فرایند مزمن، با التهاب پیشرونده، نکروز بافتی، و فیبروزی که شبیه سل حفره‌ای^۵ است، شناخته می‌شود.

■ تظاهرات بالینی

طیف بالینی هیستوپلاسموزیس از یک عفونت فاقد علامت تا

1- interleukin 12

2- hepatosplenic

3- reinfection

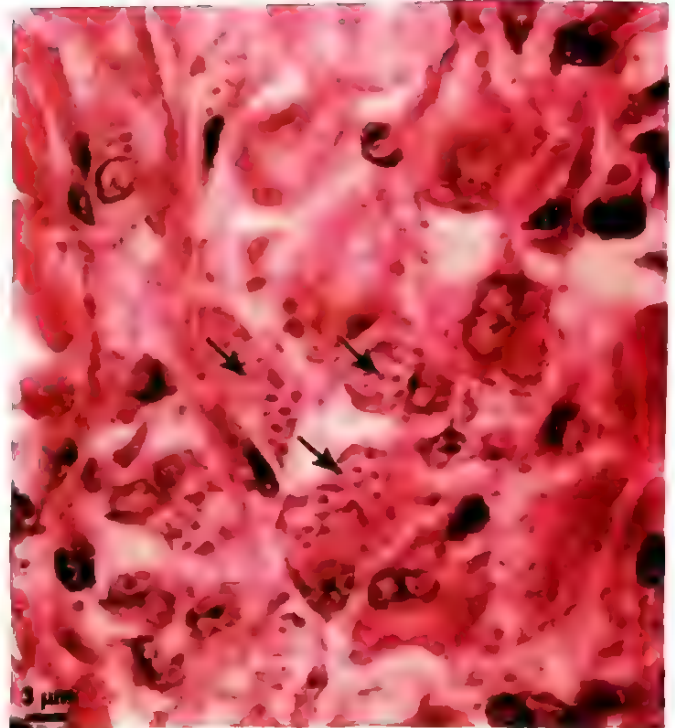
4- progressive disseminated histoplasmosis

5- cavitory tuberculosis

بی‌اشتهایی، سرفه خشک، تنگی نفس و درد قفسه سینه می‌شود. در رادیوگرافی سینه معمولاً نشانه‌های پنومونیت^۱، همراه با آدنوپاتی برجسته‌ی نافی یا مدیاستینال دیده می‌شود. ارتشاح ریوی در صورت کم بودن میزان تماس، به شکل کانونی و در صورت زیاد بودن میزان تماس، به شکل منتشر ممکن است، باشد. علائم روماتولوژی نظیر آرترالژی یا آرتریت، اغلب همراه با اریتم نودوزوم، در ۵ تا ۱۰ درصد بیماران مبتلا به هیستوپلاسموزیس حاد دیده می‌شوند. وقوع پریکاردیت نیز محتمل است. این علائم به دلیل پاسخ التهابی به عفونت حاد ریوی ایجاد می‌شوند، نه انتشار خارج ریوی. گره‌های لنفاوی نافی یا مدیاستینال ممکن است دچار نکروز شوند و یا اتصال به هم توده‌های بزرگ مدیاستینال تشکیل دهند، که می‌توانند اثر فشاری بر روی رگ‌های بزرگ، راه‌های هوایی پروگزیمال و مری ایجاد کنند. همچنین این گره‌های لنفاوی نکروتیک ممکن است پاره شوند و بین ساختمان‌های مدیاستینال فیستول ایجاد کنند (مانند فیستول‌های برونکوزوفاژیال^۲).

PDH معمولاً به طور خاص در افراد مبتلا به اختلال ایمنی دیده می‌شود. این گروه حدود ۷۰٪ موارد PDH را تشکیل می‌دهند. عوامل شایع خطر ساز عبارت‌اند از: AIDS (شمارش T cell های + CD4 کمتر از ۲۰۰/μL)، دو انتهای طیف سنی (کودکان و کهنسالان)، و استفاده از داروهای سرکوب‌کننده ایمنی برای پیشگیری یا درمان رد پیوند پس از پیوند (از قبیل پردنیزون، مایکوفنولات، مهارکننده‌های کلسی‌نورین)، و متوترکسات، داروهای ضد TNF-α، و سایر تنظیم‌کننده‌های پاسخ بیولوژیک که برای بیماری‌های خودایمنی استفاده می‌شوند. PDH همچنین ممکن است در افراد سالم رخ دهد که برخی از آنها ممکن است نقص ایمنی ژنتیکی نادر تشخیص داده نشده داشته باشند - بررسی این شرایط باید در افراد سالم با PDH در نظر گرفته شود.

طیف بالینی PDH از مسیر حاد و سریع‌اً کشنده (همراه با ارتشاح بینایی یا رتیکولوندولار منتشر در ریه که باعث نارسایی تنفسی، شوک، اختلال انعقادی و نارسایی چند ارگانی می‌شود)، تا مسیر تحت حاد یا مزمن همراه با توزیع موضعی در ارگان، متغیر است. تظاهرات شایع شامل تب، کاهش وزن، هپاتوسپلنومگالی و ترومبوسیتوپنی می‌باشد. یافته‌های دیگر عبارت‌اند از: مننژیت یا ضایعات کانونی مغزی، زخم‌های مخاط



شکل ۳-۲۱۲ مخمرهای داخل سلولی (پیکان‌ها) مربوط به H. کپسولاتوم در نمونه بیوپسی کبد (رنگ‌آمیزی همتوکسیلین و ائوزین). از بیماری که حین دریافت درمان ضد فاکتور نکروز تومور برای آرتریت روماتوئید، دچار هیستوپلاسموز منتشر پیش‌رونده گردید.

بیماری تهدیدکننده‌ی حیات متغیر است. میزان تهاجم و دامنه و شدت بیماری به عواملی چون میزان تماس با قارچ، وضعیت سیستم ایمنی فرد مورد تماس و ساختار زمینه‌ای ریه‌ی میزبان بستگی دارد.

اکثر عفونت‌های هیستوپلاسماسما در افراد دارای ایمنی طبیعی در صورت تماس با مقادیر کم، فاقد علائم یا خفیف و خودبه‌خود محدود شونده است. حدود ۷۵٪ افراد بالغ ساکن مناطق آندمیک شواهد ایمونولوژیک و/یا رادیوگرافی از عفونت قبلی بدون تظاهرات بالینی دارند. ندول‌های ریوی بدون علامت که نشانگر هیستوپلاسموز کنترل شده‌اند، معمولاً در CT اسکن‌های ریوی به دست آمده حین غربالگری سرطان ریه در سیگاری‌های مناطق آندمیک، یافت می‌شوند. زمانی که علائم هیستوپلاسموز حاد ایجاد شود، ظهور علائم معمولاً ۱-۴ هفته پس از تماس صورت می‌گیرد. تماس وسیع با عامل بیماری‌زا، باعث علائم شبه انفلوانزا توأم با تب، لرز، تعریق، سردرد، درد عضلانی،

1- pneumonitis

2- bronchoesophageal fistula

دهانی، زخم‌ها و خونریزی گوارشی و نارسایی غدد فوق کلیوی. تشخیص سریع این بیماری مهلک در بیماران مبتلا به تظاهرات شدیدتر یا بیماران مبتلا به سرکوب ایمنی زمینه‌ای، بویژه AIDS (فصل ۲۰۲) از اهمیت بالایی برخوردار است.

هیستوپلاسموزیس حفره‌ای مزمن^۱ در سیگاری‌های مبتلا به بیماری ساختاری ریه (مانند آمفیزم بولوس^۲)، دیده می‌شود. این بیماری مزمن با سرفه خلط دار، تنگی نفس، تب خفیف، تعریق شبانه و کاهش وزن مشخص می‌شود. در رادیوگرافی سینه، معمولاً ارتشاح، ایجاد حفره، و ضخیم شدن پرده جنب (یافته‌هایی مشابه سل)، در لوب فوقانی دیده می‌شود. این مرحله بدون درمان به آهستگی پیشرفت می‌کند.

مدیاستینیت فیبروزدهنده یکی از عوارض ناشایع ولی جدی هیستوپلاسموزیس است. در برخی بیماران، عفونت حاد با دلایل نامشخص، تبدیل به فیبروز پیشرونده در اطراف غدد لنفاوی نافی و مدیاستینال می‌شود که ساختارهای مدیاستن را با عواقب بالقوه ویرانگر، می‌پوشاند. تظاهرات اصلی عبارت‌اند از: سندرم ورید اجوف فوقانی، انسداد عروق ریوی، و انسداد مجاری تنفسی. بیماران ممکن است موارد عودکننده‌ای از پنومونی، هموپتیزی، یا نارسایی تنفسی را تجربه کنند. مدیاستینیت فیبروزدهنده تا یک سوم موارد، کشنده است.

در هیستوپلاسموزیس بهبود یافته، ممکن است غدد مدیاستینال کلسیفیه شده یا ندول‌های پارانشیم ریه در مسیر دیواره راه‌های هوایی سائیدگی ایجاد کرده و منجر به هموپتیزی و خروج مواد کلسیفیه شود. این حالت برونکولیتازیس^۳ نامیده می‌شود.

الگوهای بالینی و درمان هیستوپلاسموز ایجاد شده توسط Clade‌های متفاوت از نظر ژنتیکی در آمریکای مرکزی و جنوبی مشابه موارد بیماری در آمریکای شمالی است. هیستوپلاسموزیس افریقایی که توسط *H. kaposi* واریته *duboisii* ایجاد می‌شود، از نظر بالینی متمایز است و با درگیری مکرر پوستی و استخوانی شناخته می‌شود.

■ تشخیص

توصیه‌های تشخیصی و درمانی هیستوپلاسموزیس در جدول ۲۱۲-۱ خلاصه شده‌اند. پس از شک به هیستوپلاسموزیس، تشخیص معمولاً ساده است زیرا ابزارهای تشخیصی زیادی اکنون در ایالات متحده وجود دارند. این در مورد مناطق اندمیک آمریکای مرکزی و جنوبی و آفریقا که منابع محدود دارند صدق

نمی‌کند. در این مناطق معمولاً تشخیص تأخیر دارد و بیماری با نتایج بدتری همراه است.

آزمایش تشخیصی استاندارد طلایی برای هیستوپلاسموزیس کشت قارچ است. مع الوصف ممکن است تا ۱ ماه نتایج کشت قارچ مشخص نگردد، و اغلب، در موارد خفیف کشت‌ها منفی هستند. کشت تقریباً در ۷۵٪ موارد PDH و هیستوپلاسموزیس مزمن ریوی مثبت است. کشت مایع لاواژ برونکو آلوئولار^۴ (BAL) تقریباً در نیمی از بیماران مبتلا به هیستوپلاسموزیس ریوی حاد مثبت است. این بیماری انفیلتراسیون‌های منتشر همراه با هیپوکسمی ایجاد می‌کند. در PDH، بازده کشت در مورد مایع BAL، آسپیراسیون مغز استخوان، و خون بالاترین میزان است. کشت خلط یا کشت شستشوی برونشی معمولاً در هیستوپلاسموزیس ریوی مزمن، مثبت است. با این وجود، در سایر اشکال هیستوپلاسموزیس، معمولاً کشت منفی است.

رنگ‌آمیزی نمونه‌های سیتوپاتولوژی یا بیوپسی از نظر قارچ هنگامی که ساختارهایی شبیه مخمرهای هیستوپلاسم مشاهده شود، در تشخیص PDH سودمند است و حدوداً در نیمی از موارد نتایج مثبتی به دنبال دارد. مخمرها را می‌توان در مایع BAL (شکل ۲-۲۱۲) در بیماران دچار ارتشاح ریوی منتشر، نمونه‌های بیوپسی مغز استخوان، و نمونه‌های بیوپسی از سایر ارگان‌های درگیر (مانند کبد، غدد فوق کلیوی)، مشاهده نمود. گاهی اوقات، مخمرها در درون فاگوسیت‌های در گردش در اسمیر لام خون بیماران مبتلا به PDH شدید، دیده می‌شوند. با این وجود، گاهی اوقات آرتیفکت‌های رنگ‌آمیزی و سایر اجزاء قارچی رنگ می‌گیرند و ممکن است اشتباهاً به جای مخمر هیستوپلاسم تشخیص داده شوند. کشت و پاتولوژی دیگر در اغلب بیماران استفاده نمی‌شود چون تشخیص اغلب توسط کشف آنتی‌ژن و/یا سرولوژی، سریع‌تر و بدون قرار دادن بیمار در معرض اقدامات تهاجمی صورت می‌گیرد.

تشخیص آنتی‌ژن هیستوپلاسم در مایعات بدن، کمک شایانی به تشخیص PDH و هیستوپلاسموزیس ریوی منتشر حاد می‌کند. حساسیت این تکنیک بیش از ۹۵٪ در بیماران مبتلا به PDH و بیش از ۸۰٪ در بیماران مبتلا به هیستوپلاسموزیس ریوی حاد شدید ناشی از تماس با مقادیر زیاد (در صورتی که هم سرم و هم ادرار تست شود) است. سطح آنتی‌ژن با شدت بیماری

1- chronic cavitary histoplasmosis

2- bullous emphysema

3- broncholithiasis

4- bronchoalveolar lavage

جدول ۱-۲۱۲. توصیه‌های تشخیصی و درمانی در هیستوپلاسموزیس

نوع هیستوپلاسموزیس	تست‌های تشخیصی	درمان پیشنهادی	ملاحظات
ریوی حاد، بیماری متوسط تا یا عدم بهبود در زمان تشخیص	آنتی ژن هیستوپلاسم (مایع بال، سرم، ادرار) سیتوپاتولوژی و کشت قارچی مایع بال سرولوژی هیستوپلاسم (ID و CF)، IgM و IgG (EIA)	آمفوتریسین B چربی (۵mg/kg در روز) \pm گلوکوکورتيكوئید به مدت ۱ تا ۲ هفته؛ سپس ایتراکونازول (۲۰۰mg) دو بار در روز) به مدت ۶ تا ۱۲ هفته. پایش عملکرد کلیه و کبد انجام شود.	بیماران موارد خفیف معمولاً بدون درمان بهبود می‌یابند اما اگر شرایط بیمار تا زمان تأیید تشخیص بهبود نیافت، ایتراکونازول باید در نظر گرفته شود.
ریوی مزمن / حفره‌دار	سرولوژی هیستوپلاسم (ID و CF)، IgM و IgG (EIA) کشت قارچی خلط یا مایع بال	ایتراکونازول (۲۰۰mg) یک یا دوبار در روز تا رسیدن سطوح خونی به $(2-5 \mu g/mL)$ به مدت حداقل ۱۲ ماه، پایش عملکرد کبدی انجام شود.	درمان تا زمانی که یافته‌های رادیولوژیک هیچ بهبودی بیشتری را نشان ندهند ادامه یابد. پایش عود پس از قطع درمان انجام شود.
منتشر پیشرونده	آنتی ژن هیستوپلاسم (مایع بال، سرم، ادرار) سرولوژی هیستوپلاسم (ID و CF)، IgM و IgG (EIA) کشت قارچی آسپیره خون یا مغز استخوان سیتوپاتولوژی نمونه عضو مبتلا	آمفوتریسین B چربی (۵mg/kg در روز) به مدت ۱ تا ۲ هفته؛ سپس ایتراکونازول (۲۰۰mg) یک بار یا دوبار در روز تا رسیدن سطوح خونی به $(2-5 \mu g/mL)$ به مدت حداقل ۱۲ ماه. پایش عملکرد کلیه و کبد انجام شود.	آمفوتریسین B لیپوزومال ارجحیت دارد اما کمپلکس چربی آمفوتریسین B به جهت هزینه ممکن است استفاده شود. درمان نگهدارنده مزمن ضدقارچ ممکن است چنانچه میزان سرکوب ایمنی قابل کاهش نباشد، لازم شود.
سیستم اعصاب مرکزی	آنتی ژن هیستوپلاسم CSF سرولوژی هیستوپلاسم (ID و CF)، IgM و IgG (EIA) کشت قارچی CSF	آمفوتریسین B لیپوزومال (۵mg/kg در روز) به مدت ۴-۶ هفته؛ سپس ایتراکونازول (۲۰۰mg) یک یا دو بار در روز تا رسیدن سطوح خونی به $(2-5 \mu g/mL)$ به مدت حداقل ۱۲ ماه. پایش عملکرد کلیه و کبد انجام شود.	دوره طولانی‌تری از آمفوتریسین B چربی پیشنهاد می‌شود، زیرا خطر عود زیاد است. ایتراکونازول تا زمان رفع ناهنجاری‌های مایع مغزی نخاعی یا MRI، باید ادامه یابد.

در مبتلایان به PDH همبستگی دارد و می‌توان از آن برای پیگیری پیشرفت بیماری استفاده کرد. همان طور که قابل پیش‌بینی است سطح آنتی‌ژن با درمان مؤثر کاهش می‌یابد. همچنین افزایش سطح آنتی‌ژن می‌تواند پیش‌بینی‌کننده‌ی عود بیماری باشد. آنتی‌ژن هیستوپلازما را می‌توان در مایع مغزی نخاعی بیماران دچار مننژیت هیستوپلازما و در مایع BAL بیماران مبتلا به هیستوپلازما ریه‌ی ردیابی نمود. واکنش متقاطع با هیستوپلازما سموزیس آفریقایی، بلاستوما میکوزیس، کوکسیدیوئیدوما میکوزیس، پاراکوکسیدیوئیدوما میکوزیس، تالاروما میکوزیس و به ندرت اسپرژیلوزیس روی می‌دهد. تست‌های سرولوژیک، شامل ایمونودیفوزیون (ID)^۱، هیکساسیون کمپلمان (CF)^۲ و سنجش ایمنی آنزیم IgG و IgM (EIA) در تشخیص هیستوپلازما سموزیس خصوصاً در بیماران با سیستم ایمنی طبیعی سودمند است. ممکن است برای تشخیص آنتی‌بادی‌ها بعد از شروع عفونت توسط ID یا CF یک ماه زمان لازم باشد، ولی آنتی‌بادی‌ها ممکن است توسط روش‌های حساس‌تر (EIA) زودتر تشخیص داده شوند. ابتدا IgM ظاهر می‌گردد و سپس کاهش پیدا می‌کند و بعداً IgG ظاهر می‌شود و در طی عفونت افزایش می‌یابد. EIA برای آنتی‌بادی‌های IgM و IgG روش دقیق‌تری برای پایش تغییرات و سطوح آنتی‌بادی ایجاد می‌کند. تست‌های سرولوژیک به خصوص در تشخیص هیستوپلازما سموزیس ریه‌ی مزمن مفید هستند. با این وجود، محدودیت‌های ID و CF عبارتند از غیرحساس بودن آن در مراحل اولیه عفونت و کاهش حساسیت در بیماران مبتلا به سرکوب ایمنی خصوصاً کسانی که به دلیل پیوند عضو، سرکوب ایمنی دریافت می‌کنند. همچنین تداوم وجود آنتی‌بادی قابل شناسایی به مدت چندین سال پس از عفونت، ممکن است رخ دهد. نتایج مثبت ناشی از عفونت قدیمی ممکن است به تشخیص اشتباه هیستوپلازما سموزیس فعال، در فردی که دچار بیماری دیگری است، منجر شود.

درمان

هیستوپلازما سموزیس

درمان برای تمام بیماران مبتلا به PDH یا هیستوپلازما سموزیس ریه‌ی مزمن و همچنین اکثر بیماران علامت‌دار مبتلا به هیستوپلازما سموزیس ریه‌ی حاد، که تا زمان تأیید تشخیص بهبود نیافته‌اند خصوصاً در افراد با

ارتشاح منتشر و مشکل در تنفس الزامی است. در اکثر سایر موارد هیستوپلازما سموزیس ریه‌ی، مداخلات درمانی توصیه نمی‌شود، خصوصاً اگر سیستم ایمنی میزبان سالم باشد و میزان قرار گرفتن در معرض ارگانیزم زیاد نباشد. علایم معمولاً خفیف، تحت حاد و غیرپیشرونده است و بدون درمان بهبود می‌یابد. در صورتی که علایم طی یک ماه بهبود نیابد، درمان باید در نظر گرفته شود.

درمان ترجیحی برای هیستوپلازما سموزیس (جدول ۱-۲۱۲) شامل فرمولاسیون‌های چربی از آمفوتریسین B برای موارد شدید، و ایتراکونازول^۳ برای سایر موارد است. آمفوتریسین B لیپوزومال نسبت به فرمولاسیون داکسی‌کولات مؤثرتر و با تحمل بهتری است و در درمان بیماران مبتلا به AIDS و PDH از تأثیر بیشتری برخوردار است. آمفوتریسین B با فرمولاسیون داکسی‌کولات جایگزین فرمولاسیون چربی در بیمارانی که در معرض خطر پایین سمیت کلیوی هستند و در صورت در دسترس نبودن آمفوتریسین B لیپوزومال، می‌باشد. در بیمارانی که نمی‌توانند ایتراکونازول دریافت کنند، پوساکونازول^۴ و ایزاواوکونازول^۵ درمان‌های جایگزین هستند. هیستوپلازما ممکن است دچار مقاومت به فلوکونازول و ووریکونازول شود و آنها جایگزین ترجیحی برای ایتراکونازول خصوصاً در بیماران دچار نقص ایمنی نمی‌باشند.

در موارد شدید که نیاز به بستری شدن هست، یک فرمولاسیون چربی از آمفوتریسین B در ابتدا و متعاقباً ایتراکونازول استفاده می‌شود. در بیماران مبتلا به مننژیت، یک فرمولاسیون چربی از آمفوتریسین B باید به مدت ۴-۶ هفته قبل از تغییر به ایتراکونازول داده شود. در بیمارانی که سرکوب ایمنی دارند، میزان سرکوب ایمنی را تا حد امکان باید کاهش داد، گرچه ممکن است باعث ایجاد سندرم التهابی بازسازی ایمنی (IRIS)^۶ شود. درمان آنتی‌رتروویروس در بیماران مبتلا به ایدز، پیامد PDH را بهبود می‌بخشد و توصیه به انجام آن شده است. با این حال، اینکه آیا به تأخیر انداختن درمان ضد رتروویروس برای ممانعت از ایجاد IRIS لازم است یا نه، مشخص نیست.

1- immunodiffusion 2- complement fixation
3- itraconazole 4- posaconazole
5- isavuconazole
6- immune reconstitution inflammatory syndrome

■ برای مطالعه بیشتر

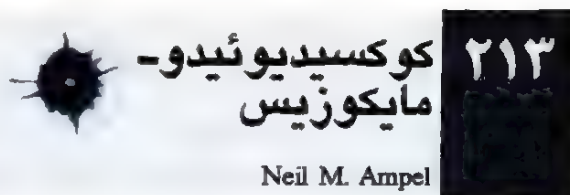
AZAR MM et al: Clinical perspectives in the diagnosis and management of histoplasmosis. Clin Chest Med 38:403, 2017

AZAR MM et al: Current concepts in the epidemiology, diagnosis, and management of histoplasmosis. Semin Respir Crit Care Med 41:13, 2020.

BAHR NC et al: Histoplasmosis infections worldwide: Thinking outside of the Ohio River valley. Curr Trop Med Rep 2:70, 2015.

HAGE CA et al: A multicenter evaluation of tests for diagnosis of histoplasmosis. Clin Infect Dis 53:448, 2011.

کوکسیدئومایکوزیس



■ تعریف و سبب شناسی

کوکسیدئومایکوزیس^۱ که بیشتر به عنوان تب دره^۲ شناخته می‌شود (به قسمت اپیدمیولوژی رجوع کنید)، توسط یک قارچ دوشکلی خاک‌زی به نام کوکسیدئوئیدز^۳ ایجاد می‌شود. بررسی‌های ژنتیک، وجود دو گونه را نشان داده‌اند: *C. immitis* و *C. posadasii*. این گونه‌ها به لحاظ بیماری بالینی که ایجاد می‌کنند و همچنین ظاهر آنها در تست‌های آزمایشگاهی معمول قابل افتراق نیستند. بنابراین در ادامه این بخش به این ارگانیسم صرفاً کوکسیدئوئیدز اطلاق خواهد شد.

■ اپیدمیولوژی

کوکسیدئومایکوزیس محدود به نیمکره‌ی غربی بین مدارهای ۴۰° شمالی و ۴۰° جنوبی است. در ایالات متحده، نواحی آندمیک عبارت‌اند از: دره San Joaquin در کالیفرنیا (بنابراین "تب دره" هم گفته می‌شود)، ناحیه مرکزی جنوبی آریزونا، البته در سایر بخش‌های جنوب غربی ایالات متحده شامل نواحی ساحلی جنوب کالیفرنیا، جنوب نوادا و جنوب غربی یوتا، جنوب نیومکزیکو، غرب تگزاس شامل دره RioGrand نیز ممکن است عفونت دیده شود. مواردی که عفونت به خوبی در

سطوح خونی ایتراکونازول، باید به منظور اطمینان از کافی بودن دارو، مورد پایش قرار گیرد. غلظت هدف از داروی اصلی و متابولیت‌های هیدروکسی آن، ۵-۲۰ μg/mL است. تداخلات دارویی باید به دقت مورد بررسی قرار گیرد: ایتراکونازول نه تنها توسط متابولیسم سیتوکروم p450 پاکسازی می‌شود، بلکه خود نیز باعث مهار سیتوکروم p450 می‌شود. این اثر تداخلاتی با بسیاری از سایر داروها ایجاد می‌کند.

دوره‌ی درمان در هیستوپلاسموزیس ریوی حاد، ۶-۱۲ هفته است. در حالی که در مورد PDH و هیستوپلاسموزیس ریوی مزمن حداقل ۱ سال می‌باشد. سطح آنتی‌ژن در ادرار و سرم باید در طول درمان و حداقل تا یک سال پس از درمان PDH مورد پایش قرار گیرد. ثابت ماندن یا افزایش سطح آنتی‌ژن، بیانگر شکست درمان و یا عود عفونت است و باید باعث افزایش نگرانی درخصوص دریافت مناسب ایتراکونازول (فرمولاسیون کپسول با غذا)، پایداری به درمان، غلظت‌های سرمی ایتراکونازول و تداخلات دارویی گردد.

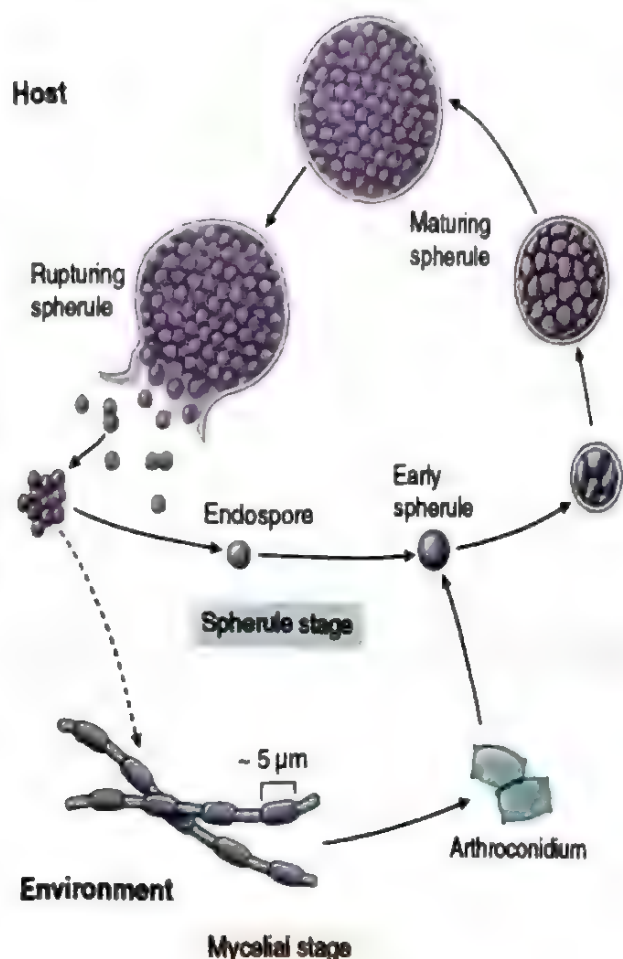
درمان نگهدارنده مادام‌العمر با ایتراکونازول برای بیماران با سرکوب ایمنی پایدار توصیه شده است ولی در مورد بیماران با بهبود ایمنی توصیه نشده است - به عنوان مثال، بیماران مبتلا به ایدز که حداقل یک سال ایتراکونازول را تکمیل کرده‌اند و هیچ نشانه‌ای از عفونت فعال ندارند شامل سطوح آنتی‌ژن هیستوپلاسم زیر ۲ ng/mL، به خوبی به درمان ضد رتروویروسی با شمارش سلول CD4+ T حداقل ۱۵۰/μL (ترجیحاً بیش از ۲۵۰/μL) و بار ویروسی HIV کمتر از ۵۰ نسخه در هر میلی لیتر پاسخ می‌دهند. به طور مشابه، درمان نگهدارنده ممکن است در سایر بیماران دچار نقص ایمنی اگر یافته‌های بالینی پاکسازی شده‌اند، سطوح آنتی‌ژن زیر ۲ ng/mL می‌باشد و سرکوب ایمنی اساساً کاهش یافته است، لازم نباشد.

مدیاستینیت فیبروزدهنده که بیشتر بیانگر واکنش فیبروتیک مزمن به هیستوپلاسموزیس مدیاستینال گذشته است تا یک عفونت فعال، به درمان ضدقارچ پاسخ نمی‌دهد. بیماران مبتلا به گرانولوم مدیاستینال اغلب دوره‌های مزمن یا پیشرونده دارند و درمان با ایتراکونازول و کورتیکواستروئیدها را جهت کاهش پیشرفت بیماری، دریافت می‌کنند.

1- coccidioidomycosis

2- valley fever

3- Coccidioides



خارج از نواحی اندمیک تشخیص داده شده، کسب شده‌اند (از جمله در ایالت واشنگتن شرقی و یوتای شمال شرقی) اخیراً توصیف شده‌اند و مطرح‌کننده امکان گسترش منطقه اندمیک هستند. کوکسیدیوئیدومایکوزیس در خارج از ایالات متحده، در شمال مکزیک و نواحی محدودی از آمریکای مرکزی، آندمیک است. در آمریکای جنوبی کانون‌های اندمیک در کلمبیا، ونزوئلا، شمال شرق برزیل، پاراگوئه، بولیوی و شمال مرکزی آرژانتین وجود دارد.

خطر عفونت در صورت تماس مستقیم با خاک حاوی کوکسیدیوئیدز افزایش می‌یابد. به دلیل مشکل بودن جدا کردن کوکسیدیوئیدز از محل‌های محیطی، مشخصات دقیق خاکی که بالقوه عفونت‌زاست، شناخته شده نیست. با این وجود در ایالات متحده، اپیدمی‌های متعددی در ارتباط با خاک، در حفاری‌های باستان‌شناسی مناطق سرخپوست‌نشین، هم در نواحی اندمیک و هم خارج از نواحی اندمیک دیده شده است. اغلب این موارد در نواحی با خاک آبرفتی و خشکی نسبی به همراه محدوده‌ی دمایی متوسط بوده‌اند. کوکسیدیوئیدز در صورتی که یافت شود، از عمق ۲۰-۲۰۰ cm زیر زمین جدا شده است. در عمق بیش‌تر زمین یافت نمی‌شود و همین‌طور از معمولاً خاک کشت شده نیز جدا نمی‌شود.

اغلب موارد آلودگی به کوکسیدیوئیدز در مناطق اندمیک، بدون تماس واضح با خاک یا غبار رخ می‌دهد، و این گونه فرض شده است که عفونت از طریق تنفس ذرات قارچی موجود در هوا رخ می‌دهد. ظاهراً عوامل اقلیمی میزان آلودگی را در این مناطق افزایش می‌دهند. بویژه دوره‌های خشکی، پس از فصول بارندگی با افزایش قابل توجه در تعداد موارد علامت‌دار، مرتبط است. از ۲۰۱۱ تا ۲۰۱۷، ۹۵,۳۷۱ مورد کوکسیدیوئیدومایکوزیس در ایالات متحده گزارش شد. در طی این دوره زمانی، یک افزایش کلی در بروز بیماری وجود داشته است. در کالیفرنیا این افزایش هم در منطقه اندمیک تأیید شده دره San Joaquin و هم در مناطق هم‌جوار آن رخ داده است. عواملی که باعث این افزایش شده‌اند بطور کامل مشخص نشده‌اند؛ اما ظاهراً ورود افراد مسن به منطقه اندمیک که قبلاً به عفونت کوکسیدیوئیدی مبتلا نشده‌اند، فعالیت ساخت و ساز، افزایش گزارش‌دهی و تغییرات در شرایط آب‌وهوایی در این افزایش موثر است.

■ بیماری‌زایی، آسیب‌شناسی، و پاسخ ایمنی

کوکسیدیوئیدز در محیط کشت آگار و در محیط به صورت

شکل ۱-۲۱۳ چرخه زندگی کوکسیدیوئیدز، شامل مرحله میسلی در محیط و مرحله اسفرول در میزبان

کپک رشته‌ای وجود دارد. درون این ساختار میسلومی، رشته‌های منفرد (هیف‌ها) رشد طولی کرده و شاخه شاخه می‌شوند و برخی به سمت بالا رشد می‌کنند. سلول‌هایی که درون هیف‌ها هستند، در فاصله‌هایی به صورت متناوب دژنره می‌شوند و ساختارهای بشکه شکلی بجا می‌گذارند که آرتروکونیدی^۱ نامیده می‌شوند و قابلیت حیات دارند. آرتروکونیدی‌ها که اندازه‌ای فقط حدود $2 \times 5 \mu m$ دارد، ممکن است جابجا شده و از طریق هوا به مدت‌های طولانی قابل انتقال باشند. هنگامی که توسط میزبان مستعد استنشاق شوند، آرتروکونیدی‌ها با داشتن ابعاد کوچک، امکان غلبه بر دفاع مکانیکی مخاطی را که دفاع اولیه است، دارا هستند و می‌توانند به عمق درخت برونشی برسند که عفونت از اینجا آغاز می‌شود.

۱- arthroconidia

خصوصاً در زنان شایع هستند. آرترالژی قرینه (روماتیسم صحرا^۱) نیز ممکن است با یا بدون تظاهرات پوستی رخ دهند. کوکسیدیوئیدومایکوز ریوی اولیه اغلب به اشتباه پنومونی باکتریایی اکتسابی از جامعه تشخیص داده می‌شود. با این حال،^۲ تشخیص کوکسیدیوئیدومایکوز ریوی اولیه قویاً با توجه به یافته‌های راش و آرترالژی قرینه در بیماری با سابقه تماس مناسب با بیماری با پنومونی، مطرح می‌شود. یافتن هر کدام از موارد زیر قویاً مطرح‌کننده کوکسیدیوئیدومایکوزیس است: سابقه تعریق شبانه، خستگی واضح، اتوزینوفیلی خون محیطی، عدم بهبود با درمان ضدباکتریایی، لنفادنوپاتی هیلار یا مدیاستن در تصویربرداری قفسه سینه.

معمولاً کوکسیدیوئیدومایکوزیس ریوی اولیه در اکثر بیماران، طی هفته‌ها، بدون هیچ عارضه‌ای^۳ بهبود می‌یابد. با این حال ممکن است عوارض ریوی متعددی رخ دهد. ندول‌های ریوی، بقایای پنومونی اولیه هستند. این ندول‌ها معمولاً منفرد هستند و در لوب‌های فوقانی قرار می‌گیرند و قطری مساوی یا کمتر از ۴cm دارند. ندول‌های ریوی اغلب به طور اتفاقی در رادیوگرافی روتین قفسه سینه در یک بیمار فاقد علامت کشف می‌شوند. کلسیفیکاسیون ناشایع است. در رادیوگرافی، تشخیص ندول‌های ریوی کوکسیدیوئیدی از بدخیمی ریوی می‌تواند مشکل باشد. در روش تشخیصی (Positron Emission PET Tomography) مشابه آنچه در بدخیمی‌ها دیده می‌شود، ندول‌های کوکسیدیوئیدی اغلب ایجاد کثورت می‌کنند. اما به هر حال، برخلاف بدخیمی‌ها در CT اسکن معمولی اغلب ندول‌های متعدد کوکسیدیوئیدومایکوزیس دیده می‌شود و ممکن است ضایعات اقماری، ندول‌های کوچک‌تر احاطه‌کننده یک ندول بزرگتر وجود داشته باشد. این یافته‌ها اختصاصی نیستند و اغلب برای افتراق این دو حالت نیاز به بیوپسی است.

زمانی که محتویات یک ندول به داخل برونش تخلیه شود، حفره‌های ریوی ایجاد می‌شوند و یک پوسته با دیواره نازک برجا می‌ماند. این حفره‌ها معمولاً بدون علامت هستند ولی می‌توانند علائم سرفه‌ی پایدار، هموپتیزی، و درد پلوریتیک قفسه‌سینه ایجاد کنند. در موارد نادر ممکن است حفره از سمت فضای جنب پاره شود و پیوپنوموتوراکس^۴ ایجاد کند. در این حالت، بیمار با تنگی نفس حاد مراجعه می‌کند و در رادیوگرافی قفسه‌سینه، ریه

آرتروکونیدی‌ها در میزبان مستعد، بزرگ می‌شوند و به شکل گرد در می‌آیند و سپس در آنها دیواره داخلی^۱ تشکیل می‌شود. ساختار حاصله که اسفرول^۲ نامیده می‌شود (شکل ۱-۲۱۳)، ممکن است اندازه‌ای تا حد ۲۰۰µm داشته باشد. این ساختار فقط منحصر به کوکسیدیوئیدز است. دیواره‌ها، ساختارهای تک‌هسته‌ای را که اندوسپور^۳ نامیده می‌شوند، احاطه می‌کنند. اسفرول‌ها ممکن است پاره شوند و بسته‌های اندوسپور آزاد کنند. این بسته‌ها، خودشان می‌توانند اسفرول ایجاد کنند و به این ترتیب آلودگی به طور موضعی گسترش می‌یابد. این قارچ‌ها اگر به محیط کشت مصنوعی یا خاک برگردانده شوند، به مرحله‌ی میسلیمی خود برمی‌گردند.

براساس مشاهدات بالینی و اطلاعات حاصل از مطالعات بر روی حیوانات، نقش عمده پاسخ ایمنی سلولی قوی توسط میزبان، در کنترل کوکسیدیوئیدومایکوزیس مورد تأکید واقع شده است. گرانولوم‌های نکروز شونده که حاوی اسفرول هستند، به طور معمول در بیماران که عفونت ریوی بهبود یافته دارند، دیده می‌شود. در بیماری منتشر، گرانولوم‌ها یا به شکل ضعیف تشکیل می‌شوند، و یا اصلاً تشکیل نمی‌شوند، و اغلب پاسخ لکوسیت‌های چندهسته‌ای (PMN) رخ می‌دهد. در بیماران فاقد علامت، یا افرادی که عفونت ریوی اولیه آنها بهبود می‌یابد، واکنش ازدیاد حساسیت تأخیری به آنتی‌ژن‌های کوکسیدیوئیدی، به طور معمول ثبت شده است.

■ تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی

۶۰٪ از افراد آلوده کاملاً بدون علامت هستند و ۴۰٪ باقیمانده عموماً علائمی مرتبط با عفونت ریوی، شامل تب، سرفه، و درد پلوریتیک در قفسه سینه دارند. علائم معمولاً از چند روز تا ۲ هفته بعد از استنشاق اسپورهای عفونی، رخ می‌دهد. خطر بیماری علامت‌دار با افزایش سن، زیاد می‌شود.

تظاهرات متعددی در کوکسیدیوئیدومایکوزیس ریوی اولیه وجود دارد که به دلیل پاسخ ایمنی می‌باشد تا مستقیماً به دلیل عفونت. بارزترین مورد در این میان، واکنش‌های پوستی هستند. راش ماکولوپاپولار اریتماتوز منتشر که به نام اریتم توکسیک شناخته می‌شود در برخی موارد مورد توجه قرار گرفته است. علاوه بر این، اریتم ندوزوم (شکل ۳۹-۸۱) (معمولاً بر روی اندام‌های تحتانی) و اریتم مولتی‌فرم (شکل ۲۴-۸۱) (معمولاً با توزیع گردنبندی) ممکن است روی دهد. ضایعات مطابق با سندرم Sweet نیز گزارش شده‌اند (فصل ۱۹). تظاهرات پوستی

1- internal septation

2- spherules

3- endospore

4- desert rheumatism

5- sequelae

6- pyopneumothorax

هیدروسفالی (ارتباطی یا غیرارتباطی) در بیماران ایجاد شود که از لحاظ بالینی با کاهش واضح در سطح هوشیاری، اغلب توأم با اختلال در راه رفتن مشخص می‌شود.

■ تشخیص

سروولوژی نقش مهمی در تأیید تشخیص کوکسیدیوئیدومایکوزیس دارد. تکنیک‌های متعددی شامل پرسپیتین - لوله سنتی^۲ (TP) و آزمایش فیکساسیون کمپلمان^۵ (CF)، ایمونودیفوزیون^۶ CF, TP (IDCF و IDTP) و ایمنی‌سنجی آنزیمی^۷ (EIA) جهت کشف آنتی‌بادی‌های IgM و IgG، در دسترس هستند. آنتی‌بادی‌های TP و IgM به سرعت پس از آلودگی در سرم یافت می‌شود و هفته‌ها تا ماه‌ها پایدار می‌مانند. این آنتی‌بادی‌ها برای تعیین شدت بیماری سودمند نیستند. تیتراهای آنتی‌بادی‌های CF و IgG معمولاً دیرتر از آنتی‌بادی‌های TP و IgM بالا می‌روند، و به مدت طولانی‌تری پایدار می‌مانند. تیتراهای بالارونده‌ی CF با پیشرفت بالینی مرتبط هستند، و وجود آنتی‌بادی CF در CSF شاخص مننژیت کوکسیدیوئیدی است. در بیماری که از لحاظ بالینی بهبود یافته است آنتی‌بادی‌ها پس از مدتی ناپدید می‌شوند.

آزمایش EIA کوکسیدیوئیدی به علت دسترسی بیشتر از نظر تجاری، اغلب به عنوان آزمایش غربالگری در سروولوژی کوکسیدیوئیدی به کار می‌رود. این نگرانی وجود دارد که IgM EIA گاهی با نتایج مثبت کاذب (به خصوص در افراد بدون علامت) همراه باشد. به علاوه با آن که ظاهراً حساسیت و اختصاصیت EIA در مقایسه با حساسیت و اختصاصیت آزمایش‌های CF و IDCF بالاتر است، چگالی اپتیکی حاصل از EIA با تیتروژنیک هر یک از آزمایش‌های اخیر، همبستگی ندارد.

کوکسیدیوئیدز ظرف ۳ تا ۷ روز در دمای ۳۷°C در محیط‌های کشت مصنوعی مختلفی، شامل آگار خونی، رشد می‌کند. بنابراین همیشه لازم است از افراد مشکوک به کوکسیدیوئیدومایکوزیس، نمونه‌هایی از خلط یا سایر ترشحات تنفسی و بافتی جهت کشت، تهیه شود. آزمایشگاه تشخیص

روی هم خوابیده و سطح مایع - هوا در جنب دیده می‌شود. کوکسیدیوئیدومایکوزیس ریوی مزمن یا پایدار با علائم طولانی‌مدت از قبیل تب، سرفه و کاهش وزن تظاهر می‌کند و از نظر رادیوگرافی با اسکار، فیروز و حفره‌ها در ریه مرتبط است. این مورد عمدتاً در بیمارانی روی می‌دهد که به بیماری‌های مزمن ریوی با سایر علل اتیولوژیک مبتلا هستند.

در برخی موارد، پنومونی اولیه بصورت فرایند رتیکولوندولر منتشر ریوی (قابل تشخیص با رادیوگرافی ساده‌ی قفسه‌ی سینه)، همراه با تنگی نفس و تب نمایان می‌شود. پنومونی منتشر کوکسیدیوئیدی اولیه ممکن است در زمینه‌ی تماس محیطی شدید یا سرکوب شدید ایمنی سلولی (مثلاً بیماران مبتلا به AIDS) روی دهد، که همراه با رشد نامحدود قارچ و اغلب توأم با فانژیومی^۱ می‌باشد.

انتشار بالینی عفونت به خارج از محوطه‌ی توراکس در کمتر از ۱٪ افراد آلوده روی می‌دهد و با احتمال بیشتر در مردان بخصوص نژاد آفریقایی - آمریکایی یا فیلیپینی، و در افرادی که سرکوب ایمنی سلولی دارند، اتفاق می‌افتد. این افراد عبارت‌اند از: بیماران مبتلا به عفونت HIV که شمارش T cell های CD4 + آنها در خون محیطی کمتر از ۲۵۰/μL است؛ افرادی که درمان مزمن با گلوکوکورتیکوئید دریافت می‌کنند؛ کسانی که پیوند آلوژنیک اعضای توپر دریافت کرده‌اند؛ و کسانی که با آنتاگونیست‌های فاکتور نکروز تومور آلفا (TNFα) تحت درمان هستند. زنانی که در طول سه ماهه‌ی دوم یا سوم حاملگی یا بعد از زایمان به عفونت جدید کوکسیدیوئیدی دچار می‌شوند نیز، در معرض خطر بیماری منتشر هستند. نواحی شایع انتشار عبارت‌اند از: پوست، استخوان، مفاصل، بافت‌های نرم و مننژها. انتشار می‌تواند پس از عفونت ریوی علامت‌دار یا بدون علامت، ایجاد شود و ممکن است تنها یک نقطه‌ی آناتومیک یا کانون‌های متعدد را درگیر کند. زمانی که این مورد اتفاق بیفتد، انتشار بالینی معمولاً در طی ۶ ماه اول پس از عفونت ریوی اولیه محرز می‌شود.

از بین سندرم‌های منتشر، مننژیت کوکسیدیوئیدی وخیم‌ترین است و در صورت عدم درمان، بدون استثناء کشنده است. بیماران معمولاً به سردرد پایدار، که گاهی با خواب‌آلودگی و گیجی همراه است، دچار می‌شوند. سفتی گردن در صورت وجود خیلی شدید نیست. در بررسی مایع مغزی نخاعی (CSF) پلئوسیتوز^۲ لنفوسیتیک با کاهش شدید غلظت گلوکز CSF^۳ و افزایش سطح پروتئین دیده می‌شود. گاهی اوقات اتوزینوفیلی در CSF مشاهده می‌شود. صرف‌نظر از درمان مناسب، ممکن است

1- fungemia

۲- مترجم: افزایش شمارش سلول‌ها در مایعات بدن.

3- hypoglycorrhachia

4- traditional tube-precipitin (TP)

5- complement fixation assay

6- immunodiffusion

7- enzyme immunoassay

بهبود بهتری نسبت به فرمولاسیون داکسیکولات در کوکسیدیوئیدومایکوز گردند. فرمولاسیون‌های چربی بصورت داخل وریدی در دوزهای ۳-۵mg/kg روزانه یا ۳ بار در هفته تجویز می‌شوند.

داروهای ضدقارچ تری‌آزول، داروهای اصلی در درمان اکثر موارد کوکسیدیوئیدومایکوزیس هستند که امروزه مورد استفاده قرار می‌گیرند. در کارآزمایی‌های بالینی فایده فلوکونازول و ایتراکونازول مشخص شده است و شواهد نشان می‌دهند که ایتراکونازول ممکن است در بیماری استخوان و مفاصل مؤثرتر باشد. فلوکونازول تری‌آزول انتخابی در درمان مننژیت کوکسیدیوئیدی است، البته ایتراکونازول نیز در این مورد مؤثر می‌باشد. در مورد هر دو دارو حداقل دوز خوراکی تجویزی در بالغین ۴۰۰mg در روز است. حداکثر دوز ایتراکونازول ۲۰۰mg سه بار در روز است، اما در مورد فلوکونازول دوزهای بالاتر را می‌توان بکار برد. امروزه دو داروی جدیدتر تری‌آزول ضدقارچ، پوساکونازول و ووریکونازول در دسترس هستند و در تمام انواع بیماری بالینی از جمله در مننژیت مفید هستند و باید زمانی که درمان با فلوکونازول یا ایتراکونازول با شکست مواجه شده، در نظر گرفته شوند. امروزه ایزاووکونازول در شرایط محدودی در کوکسیدیوئیدومایکوزیس به کار می‌رود. تری‌آزول با دوز بالا می‌تواند در سه ماهه اول بارداری تراتوژنیک باشد؛ بنابراین در صورتی که درمان ضد قارچی نیاز باشد، در خانم‌های باردار در این دوره، از آمفوتریسین B باید استفاده شود.

اکثر بیماران مبتلا به کوکسیدیوئیدومایکوزیس ریوی اولیه کانونی به درمان ضدقارچ نیاز ندارند. بیمارانی که درمان ضدقارچ برایشان باید در نظر گرفته شود عبارت‌اند از: افراد مبتلا به نقص ایمنی سلولی زمینه‌ای، و افراد دچار علائم و نشانه‌های طولانی‌مدت از بیماری گسترده. معیارهای اختصاصی عبارت‌اند از: وجود علائم پایدار برای ۲ ماه یا بیشتر، تعریق شبانه بیش از ۳ هفته، کاهش وزن بیش از ۱۰٪، عیار آنتی‌بادی CF سرمی بیش از ۱:۱۶، و مشخص شدن درگیری وسیع ریوی در رادیوگرافی سینه. وقتی که درمان ضد قارچ استفاده می‌شود، فلوکونازول یا ایتراکونازول ۴۰۰mg روزانه به مدت ۶ ماه مناسب در نظر گرفته می‌شود.

کوکسیدیوئیدومایکوزیس ریوی منتشر جزء موارد خاص است. از آنجایی که اکثر بیماران مبتلا به این شکل از بیماری،

طبی را باید نسبت به تشخیص احتمالی آگاه کرد، زیرا کوکسیدیوئیدز در صورت استنشاق ناخواسته می‌تواند برای کارکنان آزمایشگاه خطرات فراوانی داشته باشد. همچنین می‌توان کوکسیدیوئیدز را بطور مستقیم تشخیص داد. با وجود آن که آماده‌سازی نمونه‌ها با هیدروکسید پتاسیم کمک چندانی به تشخیص نمی‌کند، استفاده از رنگ‌آمیزی Papanicolaou، Gomori methenamine silver یا Calcofluor white در بررسی خلط یا سایر ترشحات تنفسی، می‌تواند اسفرول‌ها را در نسبت قابل توجهی از بیماران مبتلا به کوکسیدیوئیدومایکوزیس ریوی نشان دهد. در بافت‌های فیکس شده (مانند نمونه‌های بدست آمده از بیوپسی) با رنگ‌آمیزی همتوکسیلین-ائوزین یا Gomori methenamine silver می‌توان اسفرول‌ها را همراه با التهاب اطراف مشاهده نمود.

یک آزمایش در دسترس از نظر تجاری برای آنتی‌ژنوری و آنتی‌ژنمی کوکسیدیوئیدی ایجاد شده است و به نظر می‌رسد به خصوص در بیماران با سیستم ایمنی تضعیف شده که مبتلا به بیماری شدید یا منتشر هستند، مفید باشد. به نظر می‌رسد این روش هنگامی که CSF در موارد مشکوک به مننژیت کوکسیدیوئیدی مورد سنجش قرار می‌گیرد، مفید باشد. ممکن است نتایج مثبت کاذب در موارد ابتلا به هیستوپلاسموزیس یا بلاستومایکوزیس رخ دهد. بعضی از آزمایشگاه‌ها، شناسایی ژنومیک به وسیله‌ی PCR را عرضه می‌کنند. این ارزیابی حساس‌تر از کشت نیست ولی می‌تواند سریع‌تر باشد.

درمان

کوکسیدیوئیدومایکوزیس

در حال حاضر دو دسته‌ی عمده‌ی داروهای ضدقارچ در درمان کوکسیدیوئیدومایکوزیس مفید هستند (جدول ۱-۲۱۳). با وجود آن که زمانی آمفوتریسین B بطور روتین تجویز می‌شد، امروزه تمام فرمولاسیون‌های آن فقط برای موارد شدیداً منتشر و برای تجویزهای اینتراتکال^۱ یا اینتراونتریکولار در بیماران مبتلا به مننژیت کوکسیدیوئیدی که به درمان با ضدقارچ تری‌آزول^۲ پاسخ نداده‌اند، استفاده می‌شود. فرمولاسیون اصلی آمفوتریسین B که با داکسیکولات تهیه می‌شود، معمولاً به صورت داخل وریدی در دوزهای ۰/۷-۱/۰mg/kg بطور روزانه یا ۳ بار در هفته تجویز می‌شود. فرمولاسیون‌های جدید مبتنی بر پایه‌ی چربی از سمیت کلیوی کمتری برخوردار هستند. ولی نشان داده نشده که منجر به

جدول ۱-۲۱۳. تظاهرات بالینی کوکسیدیونیدومایکوزیس، فراوانی آنها و درمان اولیه که در بیماران با ایمنی طبیعی، پیشنهاد شده است

تظاهرات بالینی	فراوانی (%)	درمان پیشنهادی
عفونت بدون علامت	۶۰	هیچ
پنومونی اولیه (کانونی)	۴۰	در اکثر موارد، هیچ ^a
پنومونی منتشر	< ۱	آمفوتریسین B و متعاقباً تریازول خوراکی طولانی مدت
عوارض ریوی	۵	
ندول	—	هیچ
حفره	—	در اکثر موارد، هیچ ^b
پنومونی مزمن	—	تریازول طولانی مدت
بیماری منتشر	≤ ۱	
بیماری پوست، استخوان، مفصل، بافت نرم	—	تریازول طولانی مدت ^c
منتزیت	—	تریازول درمانی سراسر عمر ^d

a. درمان برای میزبانی که ایمنی سلولی مختل دارد و نیز کسانی که علائم و نشانه‌های افزایش شدت بیماری شامل: تعریق شبانه بیش از ۳ هفته، کاهش وزن بیش از ۱۰٪، تیترا فیکساسیون کمپلکان بیشتر از ۱:۱۶، و درگیری وسیع ریوی در رادیوگرافی سینه را به مدت طولانی دارند، لازم است.

b. درمان (معمولاً تریازول‌های خوراکی (شامل فلوکونازول و ایتراکونازول) برای علائم پایدار تجویز می‌شود.

c. در موارد شدید، برخی درمانگرها آمفوتریسین B را بعنوان درمان اولیه استفاده می‌کنند.

d. آمفوتریسین B اینتراتکال یا اینتراونتریکولار در موارد شکست تریازول توصیه شده است. ممکن است هیدروسفالی روی دهد که نیاز به شانت CSF دارد.

نکته: برای دوزها و طول دوره درمان به متن رجوع شود.

شدیداً هیپوکسمیک و بدحال هستند، بیشتر پزشکان ترجیح می‌دهند که درمان را با آمفوتریسین B همراه با یک ضد قارچ تری‌آزول خوراکی را آغاز نمایند. درمان ضد قارچ تری‌آزول هنگامی که بهبود بالینی رخ داد، به تنهایی ادامه داده می‌شود و باید به مدت ۶ ماه تا یک سال ادامه یابد.

ندول‌هایی که ممکن است متعاقب کوکسیدیونیدومایکوزیس ریوی اولیه ایجاد شوند، نیاز به درمان ندارند. معذالک همان‌طور که اشاره شده آنها را نمی‌توان به راحتی با کمک تصویربرداری رادیوگرافی از بدخیمی‌های ریوی افتراق داد. ممکن است برای افتراق این دو مورد، پیگیری بالینی دقیق و انجام بیوپسی لازم باشد. حفره‌های ریوی اکثراً به درمان نیاز ندارند. درمان ضدقارچ در بیماران مبتلا به سرفه طولانی، درد پلوریتیک سینه، و هموپتیزی باید در نظر گرفته شود. گاهی اوقات حفره‌های ریوی کوکسیدیونیدی دچار عفونت ثانویه می‌شوند. این مورد معمولاً با سطح مایع - هوا در داخل حفره

مشخص می‌شود. معمولاً فلور باکتریایی یا گونه‌های آسپرژیلوس دخیل هستند، و درمانی مبتنی بر این ارگانیسم‌ها باید انجام شود. در موارد هموپتیزی و سرفه خلط‌دار پایدار گاهی اوقات به جراحی نیاز است. به علاوه، حفره‌های با قطر بالای ۴ سانتی‌متر احتمالاً خودبه‌خود از بین نمی‌روند و باید جراحی را در مورد آنها در نظر داشت. جراحی همیشه جهت اتساع مجدد ریه در موارد پیوپنوموتوراکس^۱ لازم است. در کوکسیدیونیدومایکوزیس ریوی مزمن، درمان طولانی‌مدت ضدقارچ (دست کم یک سال) همراه با پایش علائم و تغییرات رادیوگرافیک، کشت خلط و آزمایش تیتراهای سرولوژی، معمولاً مورد نیاز است.

بیشتر موارد کوکسیدیونیدومایکوزیس منتشر به درمان طولانی‌مدت ضدقارچ نیاز دارند. مدت درمان به رفع علائم و نشانه‌های ضایعه در کنار کاهش قابل توجه در تیترا آنتی‌بادی CF

■ برای مطالعه بیشتر

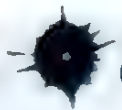
BENEDICT K et al: Surveillance for coccidioidomycosis-United States, Morbid Mortal Wkly Rep 68:1, 2019.

GALGANI JN et al: 2016 Infectious Diseases Society of America (IDSA) clinical practice guideline for the treatment of coccidioidomycosis. Clin Infect Dis 63:e112, 2016.

KAHN A et al: Universal fungal prophylaxis and risk of coccidioidomycosis in liver transplant recipients living in an endemic area. Liver Transpl 21:353, 2015.

KUSNE S et al: Coccidioidomycosis transmission through organ transplantation: A report of the OPTN Ad Hoc Disease Transmission Advisory Committee. Am J Transplant 16:3562, 2016.

LITVINTSEVA AP et al: Valley fever: Finding new places for an old disease: Coccidioides immitis found in Washington state soil associated with recent human infection. Clin Infect Dis 60:e1, 2015.



بلاستومایکوزیس

۲۱۴

Gregory M. Gauthier, Bruce S. Klein

■ تعریف

بلاستومایکوزیس یک بیماری پیوگرانولوماتوز است که به دنبال استنشاق قطعات هیف یا کونیدیای^۱ بلاستومایسس رخ می‌دهد. معمولاً، بلاستومایسس ایجاد عفونت ریوی می‌کند؛ با این حال، زیرگروهی از بیماران بیماری منتشر خواهند داشت که اعضای مثل پوست، استخوان، مغز یا سیستم ادراری تناسلی را درگیر می‌کند. بلاستومایکوزیس یک عفونت عملکردی اولیه در نظر گرفته می‌شود چون افراد با سیستم ایمنی سالم یا مختل را مبتلا می‌کند. تأخیر در تشخیص شایع است چون بلاستومایکوزیس از سایر بیماری‌ها مثل پنومونی باکتریایی، سل و بدخیمی تقلید می‌کند. تشخیص شامل تست‌های مبتنی بر کشت و بدون کشت می‌باشد. فرمولاسیون‌های آسفوتریسین B و تری‌آزول‌ها داروهای انتخابی برای درمان هستند.

■ اتیولوژی

بلاستومایسس یک کمپلکس از گونه‌هایی است که شامل

سرم، بستگی دارد. بطور روتین چنین درمانی حداقل به مدت چند سال باید ادامه داشته باشد. عود، پس از قطع درمان در ۱۵ تا ۳۰٪ موارد دیده می‌شود.

مننژیت کوكسیديوئیدی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. با وجود آن که اکثر بیماران مبتلا به این شکل از بیماری، به درمان با تری‌آزول خوراکی پاسخ می‌دهند، ۸۰٪ آنان پس از توقف درمان، دچار عود می‌شوند. بنابراین، درمان مادام‌العمر توصیه شده است. در موارد شکست تری‌آزول، از آسفوتریسین B بصورت اینتراتکال یا اینتراونتریکولار باید استفاده کرد. این تزریق به مهارت فراوان نیاز دارد و تنها توسط کارکنان پزشکی ورزیده باید انجام شود. در موارد مننژیت توأم با عارضه هیدروسفالی، علاوه بر درمان ضدقارچ مناسب، به شانت CSF نیاز است. انجام مشاوره با متخصص در تمام موارد مننژیت کوكسیديوئیدی، منطقی به نظر می‌رسد.

■ پیشگیری

هیچ راه ثابت شده‌ای برای کاهش خطر ابتلا به کوكسیديوئیدومایکوزیس بین افراد مقیم مناطق آندمیک وجود ندارد اما اجتناب از تماس مستقیم با خاک غیر حاصلخیز، یا غبار غلیظ و قابل مشاهده‌ی حاوی خاک، معقول به نظر می‌رسد. خطر ایجاد کوكسیديوئیدومایکوزیس علامت‌دار در افرادی که ایمنی سلولی تضعیف شده دارند از جمعیت عمومی بیشتر است. درمان با داروی ضدقارچ در بیمارانی که باید مورد پیوند آلوژنیک اندام‌های توپر قرار گیرند و شواهدی از کوكسیديوئیدومایکوزیس اخیر یا فعال دارند، ممکن است مفید باشد. برخی مراکز پیوند در نواحی آندمیک، در حال ارائه پروفیلاکسی ضد قارچی جامع برای ۶ ماه تا یک سال بعد از پیوند اعضای توپر، هستند. چندین مورد از انتقال کوكسیديوئیدومایکوزیس از طریق دهنده، طی پیوند اتفاق افتاده است. در صورت امکان، اهداکنندگانی که از مناطق آندمیک هستند باید پیش از پیوند برای کوكسیديوئیدومایکوزیس غربالگری شوند. داده‌ها پیرامون استفاده از عوامل ضدقارچ جهت پیشگیری، در سایر موارد محدود است. تجویز یک داروی ضد قارچ در بیماران آلوده به HIV-1 که در مناطق آندمیک زندگی می‌کنند، توصیه نمی‌شود. اکثر متخصصین در بیمارانی که تحت درمان با آنتاگونیست $TNF-\alpha$ قرار می‌گیرند و سابقه‌ای از کوكسیديوئیدومایکوزیس فعال یا سرولوژی مثبت کوكسیديوئیدی دارند، درمان ضد قارچی تری‌آزول را تجویز می‌کنند.

B.percursus, *B.helicus*, *B.gilchristii*, *B.dermatitidis* و *B.silverae*, *B.emzantsi* و *B.parvus* می‌باشند. *B.parvus* به طور معمول انسان را آلوده نمی‌کنند. گونه‌های بلاستومایسس دوشکلی دمایی را نشان می‌دهند که شامل توانایی تبدیل شدن بین اشکال هیف و مخمر در پاسخ به دما می‌باشد. در خاک ($22-25^{\circ}\text{C}$)، بلاستومایسس به صورت هیف‌های جدا جدا رشد می‌کند که منجر به ایجاد کونیدیای عفونی می‌گردد. در بین گونه‌های بلاستومایسس، *B.helicus* منحصر به فرد است چون هیف‌های آن در الگوی پیچ خورده‌ای رشد می‌کنند و در شرایط رشد آزمایشگاهی، هاگ‌دار نمی‌شوند. در اعضا و بافت‌ها (37°C)، بلاستومایسس به صورت مخمر پاتوژنیک رشد می‌کند (شکل ۱-۲۱۴) که منجر به التهاب پیوگرانولوماتوز می‌شود. شکل مخمر تمامی گونه‌های بلاستومایسس به صورت سلول‌های مخمر جوانه‌زن با قاعده پهن رشد می‌کنند، با تفاوت‌های اندک در اندازه بین گونه‌های مختلف ($4-29\mu\text{m}$).



شکل ۱-۲۱۴ مخمر بلاستومایسس در دمای 37°C ، با جوانه زدن با قاعده پهن بین سلول‌های مادر و دختر (فلش). نوار = 10 میکرومتر.

■ اپیدمیولوژی

اگرچه اکثر موارد عفونت بلاستومایسس در آمریکای شمالی رخ می‌دهد، بلاستومایسس یک عفونت قارچی سیستمیک با اهمیت جهانی می‌باشد که عفونت‌ها در آفریقا و آسیا نیز رخ می‌دهند. در ایالات متحده، محدوده جغرافیایی مرسوم بلاستومایسس شامل این موارد است: حوزه‌های رودخانه می‌سی‌سی‌پی و اوهیو، حوزه رودخانه St. Lawrence، ایالت‌های هم‌مرز Great Lakes، ایالت‌های جنوب شرقی، در کانادا محدوده مرسوم جغرافیایی شامل استان‌های Manitoba, Saskatchewan, Ontario و Quebec است. در آمریکای شمالی، *B.dermatitidis* در سراسر محدوده جغرافیایی مرسوم قرار گرفته است. *B.gilchristii* از نظر جغرافیایی در مینه‌سوتا، ویسکانسین، کانادا و نواحی در امتداد رودخانه St. Lawrence محدود می‌باشد. به نظر می‌رسد که *B.dermatitidis* و *B.gilchristii* در $1/9$ میلیون سال قبل طی دوران pleistocene از هم جدا شدند و *B.gilchristii* محدود به مناطق یخبندان سابق گردید. *B.dermatitidis* در نواحی یخبندان و غیر یخبندان یافت می‌شود. در محیط، *B.dermatitidis* و *B.gilchristii* به طور یکنواخت منتشر نشده‌اند؛ بلکه آنها در موقعیت‌های اکولوژیک که اغلب به عنوان کانون‌های کوچک (microfoci) اشاره می‌شود، رشد می‌کنند که توسط خاک‌های اسیدی شنی که نزدیک آب یافت می‌شوند و

حاوی مواد آلی در حال پوسیدگی مثل گیاهان یا چوب هستند، مشخص می‌گردند. عفونت‌های *B.helicus* در ایالات متحده غربی (کالیفرنیا، مونتانا، ایداهو، کلرادو، نبراسکا، تگزاس) و کانادا (Alberta, Saskatchewan) گزارش شده‌اند، موقعیت‌های اکولوژیک آنها هنوز نیاز به تعریف دارد. محدوده جغرافیایی و موقعیت اکولوژیک *B.parvus* و *B.silverae* ناشناخته‌اند.

در خارج از آمریکای شمالی، بلاستومایکوزیس در آفریقا (بیش از ۱۰۰ مورد)، هند (کمتر از ۱۰ مورد) و اسرائیل گزارش شده است. براساس آنالیز فوژنولوژیک، به نظر می‌رسد تقریباً تمام ایزوله‌های بالینی بلاستومایسس در آفریقا در ابتدا *B.dermatitidis* بودند. با این حال آنالیز فیلوژنتیکی مولکولی بلاستومایسس در آفریقا وجود دارند از جمله *B.dermatitidis*، *B.gilchristii*، *B.percursus* و *B.emzantsi*. ترکیبی از توالی‌بندی ITS^۱ و MLST^۲ و توالی کل ژنوم جهت تشخیص گونه‌های جدید [*B.emzantsi*] و افتراق *B.percursus* از سایر گونه‌های

1- internal transcribed spacer

2- multilocus sequence typing

با همه گیری‌ها عبارتند از ساخت و ساز (منزل، کابین، کارخانه و جاده‌ها)، حفاری خاک، شرکت در ورزش‌های آبی (قایقرانی، تیوب سواری در رودخانه، و ماهی‌گیری) و تماس با یک توده کمپوست یا سدهای سگ آبی. عفونت بلاستومایسس معمولاً از خاک آشفته کسب می‌شود که ذرات عفونی را آزاد می‌کند و این ذرات سپس به درون ریه‌ها استنشاق می‌شوند.

یک تحقیق در مورد همه‌گیری بلاستومایکوزیس در شهرستان ماراتون، ویسکانسین (۲۰۰۹-۲۰۱۰) به این یافته دست پیدا کرد که ۴۵٪ بیماران از نژاد Hmong بودند. در یک مطالعه گذشته‌نگر از کلینیک مارشفیلد در ویسکانسین (۱۹۹۹-۲۰۱۴)، ۱۴/۴٪ بیماران مبتلا به بلاستومایکوزیس از نژاد آسیایی بودند. رقمی بالاتر از آنچه پیش‌بینی شده بود، با توجه به اینکه کمتر از ۲/۵٪ جمعیت در منطقه آبریز آسیایی هستند شامل جمعیت بزرگ Hmong. این یافته‌ها پیشنهاد می‌دهند که افراد نژاد Hmong خطر افزایش یافته‌ای از نظر کسب بلاستومایکوزیس دارند. ترکیبی از توالی تمام ژنوم و آنالیز ایمونولوژیک به این موضوع اشاره کردند که پلی‌مورفیسم در ژن اینترلوکین ۶ (IL-6) در جمعیت Hmong منجر به کاهش تولید IL-6 شده است که در عوض ایجاد لنفوسیت‌های CD4+ T تولیدکننده IL-17 را مختل می‌کند. IL-17 یک سیتوکین حیاتی برای به کارگیری و فعالسازی سلول‌های ایمنی ذاتی مثل نوتروفیل‌ها و ماکروفاژهای فعال علیه بلاستومایسس می‌باشد. بنابراین، تغییرات در تولید IL-6 ممکن است مسؤول افزایش خطر بلاستومایکوزیس در جمعیت Hmong باشد. با اینکه اطلاعات محدود هستند، افراد نژاد Hmong به نظر نمی‌رسد که در معرض خطر افزایش یافته بلاستومایکوزیس منتشر باشند. افزایش میزان بروز بلاستومایکوزیس در افراد بومی کانادا و ایالات متحده نیز گزارش شده است. در مقایسه با فق‌قازی‌ها، افراد بومی و آسیایی مبتلا به بلاستومایکوزیس بیماری‌های زمینه‌ای کمتری دارند و جوان‌تر می‌باشند.

■ پاتوژنز

یک ویژگی تعیین‌کننده کمپلکس گونه‌های بلاستومایسس، توانایی پاسخ به تغییرات دمایی از طریق تعویض بین اشکال هیف و مخمر است. در خاک، بلاستومایسس به صورت سلول‌های کپک با هیف رشد می‌کند که کونیدیا تولید می‌نماید. رشد هیف باعث افزایش بقای محیطی، تنوع ژنتیکی از طریق جفت‌گیری و تولید کونیدیای عفونی که انتقال بلاستومایسس را

بلاستومایسس به کار رفت. MLST، ایزوله B.dermatitidis را از رواندا و B. gilchristii را از زیمبابوه و افریقای جنوبی تشخیص داده است. آنالیز ۲۰ ایزوله از افریقای جنوبی که طی دوره ۴۰ ساله جمع‌آوری شد، آنها را یا B.emzantsi یا B.percursus تشخیص داد. توزیع جغرافیایی و موقعیت اکولوژیک چهار گونه بلاستومایسس در افریقا ناشناخته است. در هند کمتر از ۱۰ مورد بومی بلاستومایکوزیس وجود داشته است که اکثر آنها توسط آنالیز مورفولوژیک تشخیص داده شدند. یک مورد بومی (ایجاد شده توسط B.percursus) با تأیید مولکولی از اسرائیل گزارش شده است.

اطلاع اپیدمیولوژیک در مورد بلاستومایکوزیس در درجه اول از نظارت آزمایشگاهی غیرفعال، مطالعات گذشته‌نگر، و تحقیقات در مورد همه‌گیری نشأت می‌گیرد. فقدان تست پوستی حساس و تست سروولوژیک، همراه با مشکل در جداسازی بلاستومایسس از محیط توسط کشت یا روش‌های مولکولی منجر به محدودیت درک عمیق اپیدمیولوژیک از بلاستومایکوزیس شده است. در آمریکای شمالی، بلاستومایکوزیس در ۵ ایالت متحده (مینه‌سوتا، ویسکانسین، میشیگان، آرکانساس و لوزیانا) و دو استان کانادایی (مانیتوبا، اونتاریو) قابل گزارش است. بروز سالانه بلاستومایکوزیس در ناحیه اندمیک مرسوم از ۰/۱۱ تا ۲/۱۷ مورد به ازای ۱۰۰/۰۰ نفر متغیر است. در افراد مسن‌تر (ذی‌نفعان Medicare از ۱۹۹۹ تا ۲۰۰۸)، بروز سالانه بلاستومایکوزیس در سراسر کشور ۰/۷ به ازای ۱۰۰/۰۰۰ نفر بود، که بیشترین میزان در مناطق جنوبی و غرب میانه ایالات متحده بودند. در مکان‌های خاصی مثل شهرستان ویلاس، ویسکانسین، و کنورا، اونتاریو، بلاستومایکوزیس هائیراندمیک است و میزان بروز سالانه از ۴۰ تا ۱۱۷ مورد به ازای هر ۱۰۰۰۰۰ نفر متغیر می‌باشد. اطلاعات مربوط به بروز احتمالاً بار واقعی عفونت را کمتر از حد تخمین می‌زند چون این داده‌ها محدود به افرادی با عفونت بارز از نظر بالینی می‌باشد. بیماران با عفونت‌های بدون علامت یا تحت بالینی کم شمارش شده‌اند.

اکثر عفونت‌های بلاستومایسس، تک‌گیر هستند و می‌توانند در نواحی روستایی یا شهری رخ دهند. حداقل ۲۰ همه‌گیری بلاستومایکوزیس در ایالات متحده از اواسط دهه‌های ۱۹۵۰ تاکنون وجود داشته است. ویسکانسین، مینه‌سوتا و کارولینای شمالی چندین همه‌گیری داشته‌اند. اکثر همه‌گیری‌ها در مناطق روستایی بوده‌اند ولی چندین مورد در موقعیت‌های شهری رخ داده‌اند. فعالیت‌های مرتبط

دمایی از 27°C به 22°C تسریع می‌کند. این دو مکانیسم در هیستوپلازما کپسولاتوم حفظ شده‌اند.

بلاستوماایسس به‌عنوان پاتوژن قارچی اولیه، یکی از معلود قارچ‌هایی است که می‌تواند افراد دچار ایمنی سالم را آلوده کند. بلاستوماایسس در شکل مخمر خود از دفاع ایمنی فرار کرده و آن را تعدیل می‌کند. به دنبال اختلال در خاک، کونیدیایی که به شکل آئروسول درآمده و به ریه استنشاق شده است توسط ماکروفاژهای ریوی فاگوسیتوز شده که در آن تعدادی از کونیدیایا به شکل مخمر جوانه می‌زنند و طی مراحل اولیه عفونت تکثیر می‌یابند. بلاستوماایسس همچنین قادر به تکثیر در خارج از ماکروفاژها می‌باشد. طی تبدیل به مرحله مخمر، یک فاکتور ویروانس اصلی که توسط BAD1 کدگذاری می‌شود، تنظیم افزایشی پیدا می‌کند. BAD1 پروتئین سطحی سلول ۱۲۰ kDa مولتی فانکشنال را کدگذاری می‌کند که این اعمال را تسهیل می‌نماید: اتصال مخمر به سلول‌های اپی‌تلیال ریه از طریق تعامل با هپارین سولفات؛ اتصال به سلول‌های ایمنی میزبان از طریق متصل شدن به گیرنده‌های کمپلمان CD14 و CR3؛ و تنظیم کاهشی فاکتور نکروز تومور آلفا ($\text{TNF-}\alpha$) در ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها. علاوه بر این، پروتئین BAD1 فعالسازی لنفوسیت‌های CD4^{+} T را مختل می‌کند و بنابراین تولید IL-17 و اینترفرون گاما ($\text{IFN-}\gamma$) کاهش می‌یابد. پروفایل رونویسی مخمر B.dermatitidis در بدن طی عفونت ریه نشان داد که BAD1 ژن بسیار تنظیم شده‌ای است. حذف BAD1 منجر به ایجاد B.dermatitidis غیرویرولان در مدل موشی عفونت ریوی می‌شود. بنابراین، BAD-1 برای ویروانس B.dermatitidis و احتمالاً B.gilchristii ضروری است. در عوض، BAD1 در ژنوم‌های توالی‌بندی شده B.helicus، B.parvus، B.silverae، B.emzantsi و B.percursus غایب است.

سایر عواملی که به ویروانس مخمر بلاستوماایسس کمک می‌نمایند عبارتند از مقاومت نسبی به استرس اکسیداتیو، تنظیم افزایشی کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز طی عفونت، جذب فعال زینک توسط ناقل درون غشایی و زینکوفور کد شده توسط PRA1 (ZRT1)، شکافتن فاکتور محرک کلونی ماکروفاژ - گرانولوسیت توسط دی‌پپتیدیل پپتیداز IVA که فعالسازی سلول‌های ایمنی ذاتی (ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها) و فراخوانی آنها به ریه را بلوک می‌کند.

از محیط به پستانداران از جمله انسان‌ها تسهیل می‌کند، می‌گردد. در دمای 27°C (دمای مرکزی پستانداران)، هیف و کونیدیای بلاستوماایسس به مخمر پاتوژنیک تبدیل می‌شوند که فاکتورهای ویروانس مختص مرحله مخمر را افزایشی و دفاع ایمنی میزبان را کاهشی تنظیم می‌کند و در نتیجه منجر به تسهیل عفونت می‌شود. صفات‌های ویروانس که در بلاستوماایسس با هیستوپلازما، کوکسیدیوئیدز، اسپروتریکس و پاراکوکسیدیوئیدز مشترک است عبارتند از تحمل دمایی در 27°C ، بقای درون سلولی، و توانایی ایجاد عفونت در افراد با دفاع ایمنی سالم یا مختل. اگرچه Emergomycetes و Talaromyces marneffei (Penicillium marneffei سابق) دو شکلی دمایی، رشد در 27°C به شکل مخمر و بقای درون سلولی را نشان می‌دهند، این قارچ‌های دوشکلی تمایل به ایجاد عفونت عمدتاً در افراد دچار نقص ایمنی دارند.

تبدیل مورفولوژیک از هیف به مخمر در 27°C عمدتاً توسط دما هدایت می‌شود و با جذب سیستمین اگزوزن همراه است. جذب سیستمین برای تکمیل انتقال به شکل مخمر لازم است، چون کمک به آغاز مجدد تنفس میتوکندریایی می‌کند که طی تبدیل مورفولوژیک متوقف می‌شود. طی دو دهه گذشته، دانش در مورد مکانیسم‌های ژنتیکی که باعث ارتقای انتقال وابسته به دما بین هیف و مخمر می‌شود اساساً افزایش یافته است. کشف کیناز تنظیم کننده دوشکلی 1 (DRK1) که گروه III هیپرید هیستیدین کیناز که بخشی از مسیر پیام‌رسانی گلیسرول با اسمولاریتی بالا (HOG) می‌باشد را کدگذاری می‌کند، اثبات ژنتیکی ارائه کرد که تغییر به مخمر برای ویروانس قارچ دوشکلی دمایی ضروری است. اختلال در DRK1 توسط حذف ژن با دخالت RNA منجر به سلول‌های بلاستوماایسس می‌شود که در 27°C به جای مخمر به شکل هیف رشد می‌کنند. این سلول‌ها با اینکه در 27°C دارای حیات هستند ولی ترکیب دیواره سلولی تغییر یافته دارند و قادر به تنظیم افزایشی فاکتور ویروانس اتصال بلاستوماایسس 1 (BAD1، سابقاً WI-1) نمی‌باشند و در مدل موشی عفونت ریوی کشنده غیر ویرولان بودند. مطالعات بعدی هیستوپلازما و تالاروماایسس نشان داد که عملکرد DRK1 با توجه به دوشکلی دمایی و ویروانس حفظ شده است.

تغییر وابسته به دما در جهت دیگر - از مخمر به هیف - تاحدودی توسط فاکتور رونویسی GATA که توسط SREB¹ که بر متابولیسم لیپید خنثی اثر می‌گذارد، کدگذاری می‌شود تنظیم می‌گردد. علاوه بر این، حس chitin توسط ناقلین N-استیل گلوکز آمین NGT1 و NGT2 تبدیل به هیف را به دنبال افت

■ تظاهرات بالینی

بلاستومایکوزیس ریوی

تظاهرات ریوی در ۶۹-۹۳٪ بیماران با بلاستومایکوزیس علامتدار رخ می‌دهد و شایع‌ترین الگوی بالینی عفونت است. علایم و نشانه‌ها می‌توانند شامل تب، لرز، سرفه خلطدار یا بدون خلط، تنگی نفس، هموپتزی، ضعف و کاهش اشتها باشد. بلاستومایکوزیس ریوی همچنین می‌تواند به صورت عفونت بدون علامت، بیماری مختصر شبه آنفلوآنزا، پنومونی حاد، پنومونی مزمن یا ARDS تظاهر یابد. یافته‌های رادیولوژیک در ریه‌ها عبارتند از کدورت لوبی، ضایعه توده‌ای، ارتشاح بینابینی، ندول (ها)، الگوی ارزنی، بیماری حفره‌دار و درگیری منتشر لوب‌های متعدد. آدنوپاتی ناف ریه، پلورال افیوژن و امپیم ناشایع هستند. هیچ تابلوی مجزایی، بلاستومایس را از سایر بیماری‌های ریوی افتراق نمی‌دهد. دیابت، دریافت پیوند اعضای توپر، سرکوب ایمنی، و پنومونی مولتی لوبار عوامل خطر بلاستومایکوزیس ریوی شدید هستند. حدود ۴-۱۵٪ بیماران مبتلا به بلاستومایکوزیس ریوی، دچار ARDS می‌شوند که با دوره فولمینانت و میزان مرگ و میر بالا از ۸۹-۴۰٪ در اغلب مطالعات، تشخیص داده می‌شود. میزان مرگ و میر ARDS زمانی که تشخیص به تأخیر می‌افتد، افزایش می‌یابد.

بلاستومایکوزیس منتشر

بلاستومایکوزیس منتشر در ۱۵-۴۸٪ بیماران رخ می‌دهد و پتانسیل درگیری تقریباً هر عضوی در بدن را دارد. شایع‌ترین محل انتشار، پوست است که عفونت در آن می‌تواند به صورت پاپول، زخم، ضایعات زگیلی یا آبسه تظاهر یابد. دومین محل شایع استخوان است که متعاقباً اوستئومیلیت رخ می‌دهد که با درد استخوان، تورم بافت نرم، آبسه بافت نرم و تشکیل مسیر سینوسی مشخص می‌شود. معمولاً یک استخوان منفرد درگیر است؛ با این حال اوستئومیلیت چند کانونی می‌تواند رخ دهد. شایع‌ترین محل‌ها برای اوستئومیلیت عبارتند از ستون مهره، استخوان‌های بلند، و دنده‌ها. انتشار به CNS (به عنوان مثال تظاهر به صورت مننژیت، آبسه یا ضایعه توده‌ای)، حنجره، یا سیستم ادراری تناسلی (به عنوان مثال پروستات یا اپیدیدیم) در کمتر از ۱۰٪ موارد رخ می‌دهد؛ اکثر بیماران مبتلا درگیری همزمان سایر اعضا مثل ریه یا پوست را دارند.

عواملی که بر انتشار تأثیر می‌گذارند عبارتند از گونه‌های آلوده کننده بلاستومایس، دوره علایم ریوی، و ایدز همزمان.

رویکرد به بیمار

بلاستومایکوزیس

براساس مطالعات همه‌گیری، تخمین زده می‌شود که ۵۰٪ افرادی که در معرض بلاستومایس قرار می‌گیرند بعد از دوره کمون ۳ هفته تا ۳ ماه دچار عفونت علامتدار می‌شوند. دوره کمون نسبتاً طولانی به این معنا است که بیماران می‌توانند در سراسر سال با بلاستومایکوزیس تشخیص داده شوند. به بلاستومایکوزیس به عنوان «متظاهر بزرگ» اشاره شده است چون می‌تواند بیماری‌های عفونی و غیرعفونی را تقلید کند. پنومونی بلاستومایکوتیک از نظر بالینی و رادیوگرافی مشابه پنومونی باکتریایی اکتسابی از جامعه، پنومونی ویروسی، سل، و سرطان ریه است. بیماران اغلب دو یا سه دوره آن‌تی‌بیوتیک قبل از تشخیص بلاستومایکوزیس دریافت می‌کنند. بدون کشت و رنگ‌آمیزی مربوط به قارچ، ضایعات پوستی می‌توانند از سرطان پوست، سارکوئیدوز و پیودرما گانگرنوزوم تقلید کنند. ندرتاً، بلاستومایکوزیس می‌تواند از سرطان حنجره تقلید کند. مهم‌ترین جنبه رویکرد به بیماران با بیماری سازگار در نظر گرفتن بلاستومایس به عنوان یک علت در تشخیص افتراقی است. این آگاهی تشخیص و درمان زودهنگام را تسهیل می‌کند و پتانسیل عواقب بالینی بهبودیافته را تقویت می‌نماید. سرنخ‌های بالینی بلاستومایکوزیس خصوصاً در افرادی که در مناطق اندمیک ساکن هستند یا از این مناطق بازدید می‌کنند عبارتند از پنومونی که با درمان آن‌تی‌بیوتیکی بهبود نمی‌یابد، پنومونی با تظاهرات خارج ریوی (مثل ضایعات پوستی، اوستئومیلیت، درگیری سیستم عصبی مرکزی [CNS])، زخم‌های پوستی که به درمان استاندارد پاسخ نمی‌دهند. بلاستومایکوزیس همچنین باید در افرادی از مناطق اندمیک که نارسایی تنفسی غیرمنتظره یا سندرم دیسترس تنفسی حاد (ARDS) دارند در نظر گرفته شود. علاوه بر این شرح حال تماس دقیق می‌تواند باعث بالا آمدن درجه بلاستومایکوزیس در بین تشخیص‌های افتراقی گردد. این شرح حال عبارت است از پرس و جو در مورد حیوان خانگی یا یکی از اعضای خانواده با بلاستومایکوزیس؛ این عوامل به ترتیب در ۷-۱۰٪ و ۴-۹٪ بیماران گزارش شده است.

لکوسیتوز، انمی خفیف، افزایش سطح پروتئین واکنشی C و افزایش سرعت رسوب اریتروسیت، غیراختصاصی هستند. زمانی که به بیماری شک می‌کنید، تشخیص بلاستومایکوزیس سرراست است و شامل بررسی میکروسکوپی نمونه‌های رنگ‌آمیزی شده، کشت قارچ، و تست آنتی‌ژن می‌باشد. حساسیت پایین فیکسسیون کمپلمان (۹٪) و ایمونودیفیوژن (۲۸٪)، آزمایشات سرولوژیک را از نظر تشخیصی غیرقابل استفاده می‌کند. با این حال، یک تست سرولوژیک که اخیراً ایجاد شده است جهت تشخیص آنتی‌بادی‌های BAD1 دارای حساسیت ۸۷٪ و ویژگی ۹۹-۹۴٪ می‌باشد. این تست هنوز از نظر تجاری در دسترس نمی‌باشد.

یک تشخیص احتمالی بلاستومایکوزیس می‌تواند از طریق رنگ‌آمیزی نمونه‌های بالینی و جستجو برای مخمر در حال جوانه زدن با قاعده پهن با دیواره سلولی انکسار مضاعف صورت گیرد. همراه با الگوی جوانه زدن با قاعده پهن، اندازه مخمر ($4-29\mu m$) اجازه افتراق بلاستومایسس از سایر قارچ‌ها را می‌دهد. یک استثنا *B. helicus* می‌باشد که امکان اشتباه شدن با هیستوپلازما را به دلیل مخمر با اندازه کوچک خود دارد. نمونه‌های راه تنفسی مثل خلط، آسپیره نای و مایع پرونکوالونولار (BAL) می‌تواند با calcofluor هیدروکسید پتاسیم ۱۰٪، یا پاپانیکولوا رنگ‌آمیزی شوند. درناژ چرکی می‌تواند با روش مشابهی رنگ‌آمیزی گردد. حساسیت رنگ‌آمیزی نمونه‌های تنفسی طیفی پهن ۵۰ تا ۹۰ درصد دارد. نمونه‌های بافتی برای هیستوپاتولوژی باید با رنگ Gomori methenamine silver یا پریودیگ اسید - شیف رنگ‌آمیزی شده و از نظر التهاب پیوگرانولوماتوز و مخمر در حال جوانه زدن با قاعده پهن ارزیابی گردد. رنگ‌های سنتی مثل رنگ گرم یا همتوکسیلین و اتوزین، اجازه رؤیت بهینه مخمر بلاستومایسس را نمی‌دهند.

رشد بلاستومایسس در کشت‌های بافت تنفسی یا نمونه‌های مایع بدن باعث تشخیص قطعی بلاستومایکوزیس می‌گردد ولی معمولاً به نهفتگی ۵ تا ۲۸ روزه نیاز دارد. مواد مخصوص مثل دکستروز سابورو، دکستروز سیب‌زمینی و انفوزیون مغز - قلب لازم می‌باشند چون بلاستومایسس در محیط باکتریولوژیک استاندارد به خوبی رشد نمی‌کنند. اغلب آزمایشگاه‌های میکروبیولوژی بالینی کشت‌های قارچی را در

مطالعات متعددی از ویسکانسین، ایالتی که در آن *B. dermatitidis* و *B. gilchristii* اندمیک هستند، نشان دادند که *B. dermatitidis* احتمال بیشتری دارد که باعث عفونت منتشر شود (۳۱/۴-۴۷/۸ از موارد)، در حالی که *B. gilchristii* تمایل دارد که در ریه لوکالیزه بماند (۹۰/۷-۹۲/۲٪). قابل توجه است که در سرکوب ایمنی تنها اثر اندکی بر روی انتشار بیماری دارد، مشاهداتی که پیشنهاد می‌دهد عوامل ویروالاس بلاستومایسس اثر بیشتری نسبت به دفاع ایمنی میزبان در این خصوص دارند. تواتر بلاستومایکوزیس منتشر در بین دریافت‌کنندگان پیوند اعضای توپر، افراد دریافت‌کننده شیمی درمانی برای سرطان و بیمارانی که تحت سرکوب ایمنی دارویی هستند؛ مشابه بیمارانی است که سیستم ایمنی سالم دارند. اگرچه بیماران درمان شده با آنتاگونیست‌های $TNF-\alpha$ در خطر بلاستومایکوزیس در نظر گرفته می‌شوند، تظاهرات بالینی و فرکانس بیماری منتشر در این گروه ناشناخته است که علت آن کمبود داده‌های منتشر شده می‌باشد. افراد مبتلا به ایدز و شمارش لنفوسیت $CD4+$ کمتر از $100\mu L$ یک استثنا هستند. آنها در خطر افزایش یافته از نظر انتشار بیماری به CNS قرار دارند. بلاستومایکوزیس در حاملگی ناشایع است، معمولاً در سه ماهه دوم یا سوم (۹۱٪) تشخیص داده می‌شود، و اغلب به صورت پنومونی (۷۴٪) یا عفونت منتشر (۴۸٪) ظاهر می‌یابد. انتقال به نوزاد یا از راه جفت یا از راه آسپیراسیون ترشحات آلوده واژن، نادر است. افراد آلوده شده به *B. helicus* می‌توانند عفونت ریوی لوکالیزه یا بیماری منتشر داشته باشند؛ آنها معمولاً دچار سرکوب سیستم ایمنی هستند (به عنوان مثال در نتیجه پیوند عضو توپر، شیمی درمانی، عفونت HIV یا لوپوس) و میزان مرگ و میر بالایی دارند (۷۱/۴٪ در هفت بیمار). برخلاف *B. dermatitidis* و *B. gilchristii* معمولاً باعث فانگمی^۱ می‌گردد. عفونت‌های ایجاد شده توسط *B. percursor* و *B. emzantsi* اغلب دوره طولانی دارند (پایدار به مدت ۴ هفته تا ۵ سال) و می‌توانند ریه‌ها را درگیر کنند یا منتشر شوند (پوست، استخوان، مغز).

■ تشخیص

تشخیص به موقع بلاستومایکوزیس نیازمند داشتن میزان بالایی از شک بالینی می‌باشد چون تظاهرات بالینی و رادیوگرافی آن از علل شایع‌تر مانند پنومونی اکتسابی از جامعه، بدخیمی و سل تقلید می‌کند. یافته‌های آزمایشگاهی مثل

مورد بلاستومایکوزیس ریوی خود محدود وجود دارد ولی کرایتریایی برای تعیین این مسأله که کدام بیمار برطرف شدن عفونت را تجربه خواهد کرد، وجود ندارد. بنابراین درمان برای تمام بیماران مبتلا به بلاستومایکوزیس به منظور پیشگیری از عفونت پیشرونده، نارسایی تنفسی و بیماری منتشر توصیه شده است. انتخاب ضد قارچی تحت تأثیر وضعیت ایمنی، درگیری CNS، حاملگی، بیماری‌های همراه (مثل نارسایی احتقانی قلب، فاصله QT طولانی) و تداخلات دارویی قرار می‌گیرد. داروهای ضد قارچی فعال علیه بلاستومایسس شامل فرمولاسیون‌های آمفوتریسین B (AmB) و تری‌آزول‌ها می‌باشند. حداقل میزان بتا - (۱ و ۳) - گلوکان در دیواره سلول مخمر بلاستومایسس باعث ایجاد اکتینوکاندین‌های غیر مؤثر می‌شود و نباید جهت درمان بلاستومایکوزیس به کار رود. عملکرد خونی، کبدی و کلیوی باید قبل از آغاز درمان ضد قارچی ارزیابی شود و تداخلات احتمالی دارویی باید بررسی گردند. علاوه بر این بیماران باید در مورد استفاده مناسب از ضد قارچ‌های تری‌آزول آموزش ببینند. به عنوان مثال، کپسول‌های ایتراکونازول نیاز به محیط اسیدی معده برای جذب بهینه دارند و باید با غذا و نوشیدنی اسیدی جهت بهبود فراهمی زیستی مصرف شوند؛ این دارو نمی‌تواند توسط افرادی که ضد اسید، آنتاگونیست‌های H₂ یا مهارکننده‌های پمپ پروتون دریافت می‌کنند، استفاده گردد. در مقابل، محلول ایتراکونازول می‌تواند به بیمارانی که درمان‌های کاهنده اسید معده دریافت می‌کنند تجویز شود و نباید با غذا مصرف شود.

درمان بلاستومایکوزیس در جدول ۱-۲۱۴ خلاصه شده است. برای بیماران با سیستم ایمنی سالم مبتلا به بلاستومایکوزیس ریوی یا منتشر با شدت خفیف یا متوسط (به عنوان مثال قابل درمان در شرایط سرپایی)، درمان با ایتراکونازول به مدت ۶ ماه توصیه می‌شود. برای بلاستومایکوزیس شدید (به عنوان مثال مواردی که نیاز به بستری شدن در بیمارستان دارند)، درمان القایی با AmB لیپید به مدت ۷ تا ۱۴ روز (یا تا زمان بهبود بالینی) و به دنبال آن درمان با ایتراکونازول به مدت ۶ تا ۱۲ ماه توصیه شده است. با اینکه به خوبی مورد مطالعه قرار نگرفته است، درمان ترکیبی ضد قارچی با AmB لیپید و ایتراکونازول می‌تواند برای بیماران با بلاستومایکوزیس ریوی شدید در نظر گرفته شود. در بیماران مبتلا به ARDS، پردنیزون

۲۵۳۰°C انکوبه می‌کنند (دمایی که منجر به رشد هیف بلاستومایسس می‌شود). متأسفانه هیف بلاستومایسس از نظر مورفولوژیک به اندازه کافی مجزا نمی‌باشد تا باعث تأیید تشخیص گردد. بنابراین شناسایی و تشخیص قارچی معمولاً از طریق chemiluminescent DNA probe یا به طور کمتر شایع از طریق تبدیل به مخمر پس از انکوباسیون در ۳۷°C تأیید می‌شود. همچنین تشخیص می‌تواند از طریق واکنش زنجیره پلیمرز تأیید گردد. نه روش chemiluminescent DNA probe و نه آنالیز ریخت‌شناسی مخمر توسط میکروسکوپ نوری، بین گونه‌های مختلف بلاستومایسس افتراق قائل نمی‌شود. علاوه بر این، تبدیل برخی گونه‌ها مثل B. emzantsi به مخمر در ۳۷°C مشکل می‌باشد. گونه‌های بلاستومایسس معمولاً مشخص نمی‌گردند چون توالی بندی DNA لازم است.

یک تست آنتی‌ژن که جزء گالاکتومانان حفظ شده در دیواره سلولی بلاستومایسس را تشخیص می‌دهد، جایگزین تست سرولوژیک شده است. این تست می‌تواند بر روی ادرار، خون، مایع BAL و مایع مغزی نخاعی انجام شود. حساسیت تست آنتی‌ژن ۸۵-۹۳٪ برای ادرار و ۵۷-۸۲٪ برای سرم است. به نظر می‌رسد که بار عفونت بر حساسیت تست تأثیر بگذارد به نحوی که بار پایین‌تر عفونت منجر به کاهش حساسیت می‌شود. تست آنتی‌ژن می‌تواند B. dermatitidis، B. gilchristii و B. helicus را تشخیص دهد؛ با این حال کاربرد آن برای تشخیص سایر گونه‌های بلاستومایسس ناشناخته است. واکنش‌های متقاطع در تست آنتی‌ژن حین عفونت با سایر قارچ‌های دوشکلی رخ می‌دهد از جمله H. کپسولاتوم (۹۶٪)، گونه‌های پاراکوکسیدیونیدز (۱۰۰٪)، و T. marneffeii (۷۰٪). در بین این موارد فقط H. کپسولاتوم در همان منطقه اندمیک بلاستومایسس یافت می‌شود. واکنش‌های متقابل نادر می‌تواند با عفونت‌های آسپرژیلوس و کریپتوکوکوس رخ دهد. سطوح آنتی‌ژن در ادرار و خون با درمان موفق کاهش می‌یابد و اندازه‌گیری آنها می‌تواند جهت پایش پاسخ به درمان ضد قارچی به کار رود.

درمان

بلاستومایکوزیس

گایدلاین‌های درمان بلاستومایکوزیس توسط انجمن بیماری‌های عفونی آمریکا، انجمن توراسیک آمریکا و انجمن پیوند آمریکا منتشر شده‌اند. اگرچه گزارشات جداگانه‌ای در

جدول ۱-۲۱۴. درمان بلاستومایکوزیس

جمعیت بیمار	شدت عفونت	محل عفونت	درمان
بیمار با سیستم ایمنی سالم	خفیف تا متوسط ^a	ریه	ایتراکونازول برای ۱۲-۶ ماه ^b
	شدید ^c	منتشر CNS	ایتراکونازول برای ۱۲-۶ ماه ^b (≥ 12 ماه برای اوستئومیلیت) AmB لیپید (۵mg/kg روزانه ^{d,e} ۱۴ هفته) و به دنبال آن ایتراکونازول ^b فلوکونازول (۸۰۰mg روزانه)، یا ووریکونازول (۲۰۰-۴۰۰mg دو بار در روز) برای حداقل ۱۲ ماه درمان AmB لیپید (۳-۵mg/kg روزانه ^f برای ۱۴-۷ روز) و به دنبال آن ایتراکونازول ^b برای ۱۲-۶ ماه AmB لیپید (۳-۵mg/kg روزانه ^{e,f} برای ۱۴-۷ روز) و به دنبال آن ایتراکونازول ^b برای ۱۲ ماه درمان (≥ 12 ماه برای اوستئومیلیت) AmB لیپید (۵mg/kg روزانه ^{e,d} برای ۴ هفته) و به دنبال آن ایتراکونازول ^b یا ووریکونازول (۲۰۰-۴۰۰mg دو بار در روز) برای حداقل یک سال درمان ^g AmB لیپید (۳-۵mg/kg روزانه ^f برای ۱۴-۷ روز) و به دنبال آن ایتراکونازول ^b برای ۱۲ ماه ^g
بیمار با ضعف سیستم ایمنی	هر شدتی	CNS	ایتراکونازول ^b برای ۱۲-۶ ماه AmB لیپید (۵mg/kg روزانه ^{e,d} برای ۴ هفته) و به دنبال آن ایتراکونازول ^b یا ووریکونازول (۲۰۰-۴۰۰mg دو بار در روز) برای حداقل یک سال درمان ^g AmB لیپید (۳-۵mg/kg روزانه ^f برای ۱۴-۷ روز) و به دنبال آن ایتراکونازول ^b برای ۱۲ ماه ^g
حامله ^h	هر شدتی	هر محلی	AmB لیپید (۳-۵mg/kg روزانه ^f برای ۸-۶ هفته)، با اجتناب از ضد قارچ‌های آزول

قارچ‌های آزول

a. عفونت‌های خفیف تا متوسط می‌توانند معمولاً در شرایط سرپایی مدیریت شوند. b. دوز بارگیری ۲۰۰mg خوراکی سه بار در روز برای ۳ روز و به دنبال آن ۲۰۰mg خوراکی روزانه یا دو بار در روز، به نحوی که دوز براساس سطوح ایتراکونازول، هدف برای سطوح ایتراکونازول توتال (یعنی ایتراکونازول به علاوه هیدروکسی ایتراکونازول) ۱-۵μg/mL می‌باشد. ایتراکونازول لیپیدی فراهمی زیستی بالاتری از فرمولاسیون کپسول دارد. ایتراکونازول مایع و کپسول‌های خوراکی به صورت متفاوت تجویز می‌شوند (برای جزئیات به متن مراجعه کنید). سطوح ایتراکونازول سرم باید بعد از رسیدن به وضعیت پایدار اندازه‌گیری شود (۲ هفته). به دلیل نیمه عمر طولانی دارو، خون برای تعیین ایتراکونازول سرم می‌تواند بدون توجه به زمان مصرف، گرفته شود. در عوض، سطوح سرمی دارو برای ووریکونازول، پوساکونازول و ایزاووکونازول باید قبل از دریافت دوز محاسبه شود، زمانی که به سطح پایه رسید (حدود ۱ هفته). c. بلاستومایکوزیس شدید نیاز به بستری در بیمارستان در بخش طبی، واحد مراقبت حد واسطه، یا واحد مراقبت ویژه دارد. d. مفوتریسین B لیپید (AmB) فرمولاسیون ترجیحی است چون در بین فرمولاسیون‌های AmB بهترین نفوذ را به CNS دارد. در مورد بیماران با بلاستومایکوزیس CNS که منجر به اختلال عملکرد عصبی می‌شود، مداخله جراحی باید در نظر گرفته شود e. برای بیماران با بلاستومایکوزیس CNS، بلاستومایکوزیس ریوی شدید یا بلاستومایکوزیس منتشر شدید، درمان ترکیبی با AmB لیپید به علاوه ضد قارچ تری‌آزول می‌تواند در نظر گرفته شود؛ با این حال، این ترکیب به طور رسمی مورد مطالعه قرار نگرفته است. در مورد بیماران با ARDS، درمان کمکی استروئید با پردنیزون (۴۰-۶۰mg روزانه برای ۱ تا ۲ هفته) می‌تواند در نظر گرفته شود؛ با این حال، فایده تجویز استروئید به خوبی مشخص نشده است. f. اگر لیپید AmB در دسترس نباشد، سپس می‌توان AmB داکسی‌کولات را جایگزین کرد (روزانه ۱-۷mg/kg)؛ با این حال این فرمولاسیون با میزان بالاتری از سمیت کلیوی و واکنش‌های انفوزیون نسبت به لیپید AmB مرتبط است g. سرکوب مادام‌العمر با ایتراکونازول (۲۰۰mg روزانه) را در صورتی که سرکوب ایمنی قابل برگشت نباشد، در نظر بگیرید. این تصمیم باید براساس هر فرد به طور جداگانه گرفته شود؛ تمامی بیماران دچار سرکوب ایمنی نیاز به درمان سرکوب‌کننده مادام‌العمر ندارند. علاوه بر این، سرکوب ضد قارچی مادام‌العمر می‌تواند در بیمارانی که عود را بعد از درمان مناسب تجربه می‌کنند، در نظر گرفته شود. h. تمامی زنان در سنین باروری باید قبل از آغاز درمان تحت تست‌ها حاملگی قرار گیرند.

بیماران ممکن است نیاز به دبریدمان جراحی داشته باشند. برای بلاستومایکوزیس درگیرکننده CNS، AmB لیپید به مدت ۴ تا ۶ هفته تجویز می‌شود و سپس درمان با

می‌تواند در نظر گرفته شود؛ با این حال فواید استروئیدها نامشخص است. اوستئومیلیت ناشی از بلاستومایکوزیس حداقل به ۱۲ ماه درمان ضد قارچی نیاز دارد، و برخی

می‌یابند، از دست رفتن طولانی مدت عملکرد ریوی را تجربه نمی‌کنند. بلاستومی‌کوزیس پوستی معمولاً منجر به اسکار می‌شود.

■ پیشگیری

پیشگیری از بلاستومی‌کوز چالش‌برانگیز است چون اکثر عفونت‌ها اسپورادیک بوده و به صورت غیرقابل پیش‌بینی از محیط کسب شده‌اند. با این حال، پیشرفت عمده در فهم ایمنی با واسطه واکسن که توسط سویه واکسن زنده ضعیف شده که فاقد BAD1 می‌باشد ایجاد شده رخ داده است. هنگامی که سویه واکسن B.dermatitidis فاقد BAD1 به صورت زیرجلدی به موش‌ها تزریق می‌شود، منجر به استریل شدن ایمنی توسط فعالسازی لنفوسیت‌های TH17 می‌گردد تا علیه چالش کشته ریوی محافظت به عمل آورد. اجزای اصلی آنتی‌ژنی واکسن عبارتند از اندوگلوکوناز-۲ بلاستومی‌سیس و کالکسین، که ممکن است در سایر قارچ‌های پاتوژن نیز حفظ شود از جمله هیستو پلاسما کپسولاتوم، گونه‌های کوکسیدیوئیدز، گونه‌های آسپرژیلوس، Fonsecaea Pedrosoi و Pseudogymnoascus destructans. نه واکسن تضعیف شده فاقد BAD-1 و نه واکسن‌های نو ترکیب بر پایه آنتی‌ژن از نظر تجاری در دسترس نمی‌باشند.

■ برای مطالعه بیشتر

- CHAPMAN SW et al: Clinical practice guidelines for the management of blastomycosis: 2008 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 46:1801, 2008.
- LIMPER AH et al: An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. Am J Respir Crit Care Med 183:96, 2011.
- MAPHANGA TG et al: Human blastomycosis in South Africa caused by Blastomyces percursor and Blastomyces emzantsi sp. Nov. J Clin Microbiol 58:e01661, 2020.

ایتراکونازول، ووریکونازول یا فلوکونازول برای حداقل ۱۲ ماه ادامه می‌یابد. با اینکه فلوکونازول نفوذ عالی به CNS دارد، MIC آن علیه B.dermatitidis و B.gilchristii بالاتر از ایتراکونازول یا ووریکونازول است.

بیماران دچار سرکوب ایمنی باید به مدت ۷ تا ۱۴ روز با AmB لیپید و به دنبال آن ۱۲ ماه با ایتراکونازول درمان شوند. در مورد بیماران که نیاز به سرکوب ایمنی غیرقابل برگشت دارند، درمان سرکوب‌کننده نامحدود با آزول ممکن است نیاز گردد؛ با این حال، با توجه به ناهمگونی این جمعیت بیمار، تصمیم در مورد درمان سرکوب‌کننده باید براساس هر فرد به طور جداگانه گرفته شود. اکثر دریافت‌کنندگان پیوند ارگان توپُر نیاز به سرکوب مادام‌العمر ندارند چون نرخ عود در صورت تبعیت از گایدلاین‌های درمانی، پایین است.

در مورد زنان باردار، درمان با AmB لیپید به مدت ۶ تا ۸ هفته توصیه می‌شود چون برخلاف ضدقارچ‌های تری‌آزول، AmB لیپید ترانزوتیک نیست. فلوکونازول می‌تواند باعث نقایص کرانیوفاسیال، اسکلتی و قلبی در جنین در حال تکامل شود (سندرم شبه Antley-Bixler)؛ ووریکونازول و پوساکونازول نیز می‌توانند منجر به سقط خودبخودی گردند. قبل از آغاز درمان ضد قارچی باید از زنان سنین باروری که مبتلا به بلاستومی‌کوزیس هستند، تست حاملگی گرفت.

ووریکونازول، پوساکونازول و ایزاواوکونازونیوم سولفات فعالیت قوی علیه B.dermatitidis و B.gilchristii دارند و باید به عنوان درمان جایگزین برای افرادی که نمی‌توانند ایتراکونازول را تحمل کنند، در نظر گرفته شوند. این داروها همراه با ایتراکونازول و AmB، نیز فعالیت خونی علیه گونه‌های جدیداً تشخیص داده شده بلاستومی‌سیس مثل B.helicus، B.percursus و B.emzantsi نشان می‌دهند. MICهای فلوکونازول علیه B.percursus و B.emzantsi بالاتر از سایر تری‌آزول‌ها است. علاوه بر این به نظر می‌رسد فلوکونازول فعالیت ضعیفی علیه B.helicus، B.parvus و B.silverae داشته باشد.

■ پیش‌آگهی

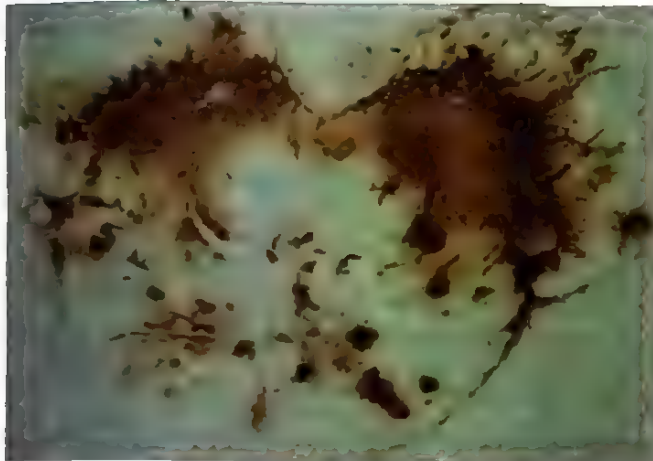
میزان مورتالیتی برای بلاستومی‌کوزیس بین ۵ تا ۱۳٪ می‌باشد؛ اغلب مرگ‌ها با نارسایی تنفسی به دلیل ARDS مرتبط هستند. اکثریت قریب به اتفاق بیماران که از بلاستومی‌کوز ریوی بهبود

■ تعریف و سبب شناسی

Cryptococcus که یک جنس از قارچ‌های شبه مخمر است، عامل اتیولوژیک بیماری کریپتوکوکوزیس می‌باشد. تا همین اواخر، سویه‌های کریپتوکوک به دو گونه تقسیم می‌شدند، کریپتوکوکوس نفوفورمانس و کریپتوکوکوس *gattii* که هر دو می‌توانند باعث کریپتوکوکوزیس در انسان‌ها شوند. دو واریته *C. neoformans* - *grubii* و نفوفورمانس - به ترتیب با سروتیپ‌های A و D مرتبط هستند. *C. gattii* به اشکال مختلف تقسیم نمی‌شود اما از لحاظ آنتی‌ژنی متنوع است و دو سروتیپ B و C را شامل می‌شود. با این حال، مطالعات توالی‌بندی ژنوم امروزه تنوع زیادی را بین ایزوله‌هایی که قبلاً به هرگونه اختصاص داده شده بود، نشان داده‌اند که منجر به این پیشنهاد می‌شود که هر طبقه‌بندی قبلی گونه‌ها شامل گونه‌های جدید متعددی هستند. از این رو، *C. neoformans* و *Cgattii* امروزه به عنوان کمپلکس‌های گونه‌ای در نظر گرفته می‌شوند. با این حال برای اهداف بالینی این کمپلکس‌های گونه‌ای منجر به بیماری غیرقابل افتراق به نام کریپتوکوکوزیس می‌شوند. در نتیجه این فصل استفاده از نامگذاری *C. neoformans* و *Cgattii* را ادامه خواهد داد با درک این نکته که این عبارات به کمپلکس‌های گونه‌ای اشاره می‌کنند.

■ اپیدمیولوژی

کریپتوکوکوزیس ابتدا در دهه ۱۸۹۰ شرح داده شد اما تا نیمه قرن بیستم نسبتاً نادر بود. از آن به بعد با توجه به پیشرفت در تشخیص و افزایش شمار افراد مبتلا به سرکوب ایمنی، شیوع آن افزایش چشمگیری یافت. مطالعات سرولوژیک نشان داد که با وجود شیوع عفونت کریپتوکوکی در بین افراد دارای ایمنی طبیعی، بیماری کریپتوکوکی (کریپتوکوکوزیس) در غیاب اختلال ایمنی، نسبتاً نادر است. افراد در معرض بیماری ناشی از *C. neoformans* عبارت‌اند از: بیماران دچار بدخیمی‌های هماتولوژیک، گیرندگان پیوند ارگان‌های توپر که نیازمند درمان مداوم با سرکوب‌گرهای ایمنی هستند، افرادی که شرایط طبیی آنها استفاده از گلوکوکورتیکوئیدها را ایجاب می‌کند، و بیماران مبتلا به عفونت پیشرفته‌ی HIV که شمارش لنفوسیت‌های CD4+ T کمتر از ۲۰۰/μL دارند. در مقابل، بیماری ناشی از



شکل ۱-۲۱۵ آنتی‌ژن کریپتوکوکی در بافت مغز انسان که با رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی مشخص شده است. مناطق قهوه‌ای رسوب پلی‌ساکارید را در مغز میانی بیماری که در اثر منتزیت کریپتوکوکی فوت کرده، نشان می‌دهند (چاپ مجدد؛ با اجازه SC Lee et al : پاتولوژی انسانی ۱۹۹۶، ۲۷:۸۳۹)

C. gattii با نقایص ایمنی خاصی مرتبط نیست و معمولاً در افراد با ایمنی طبیعی رخ می‌دهد.

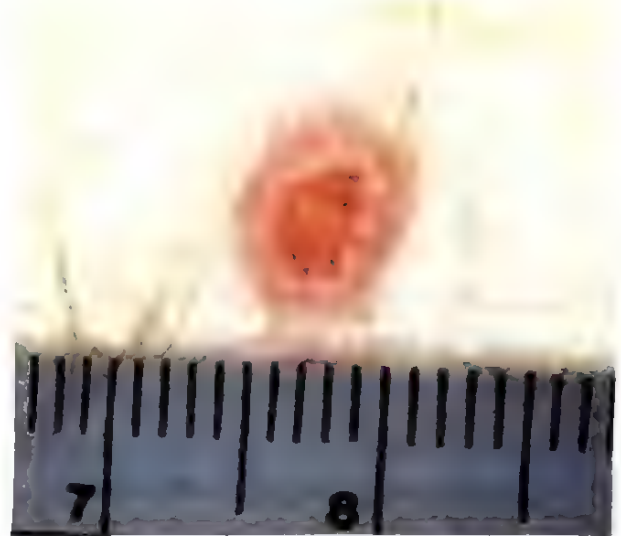
عفونت کریپتوکوکی از محیط کسب می‌شود. کمپلکس‌های گونه‌ای *C. neoformans* و *C. gattii* از لحاظ اکولوژیک زیستگاه‌های متفاوتی دارند. *C. neoformans* اکثراً در خاک حاوی فضولات پرندگان یافت می‌شود و آن را به راحتی می‌توان از خاک‌های مرطوب که در سایه می‌باشند و حاوی فضولات کبوتر هستند، جدا کرد. بالعکس، *C. gattii* را نمی‌توان در مدفوع پرندگان یافت، بلکه زیستگاه آن گونه‌های متعدد درختی شامل انواع اوکالیتوس است. سویه‌های *C. neoformans* در سراسر جهان یافت می‌شوند؛ مع‌الوصف سویه‌های واریته *grubii* (سروتیپ A) از سویه‌های واریته *neoformans* (سروتیپ D) هم از لحاظ جداسازی بالینی و هم از لحاظ جداسازی زیست محیطی خیلی شایع‌تر هستند. تصور می‌شد که توزیع جغرافیایی *C. gattii* محدود به نواحی گرمسیری باشد، تا این که در سال ۱۹۹۹ در وانکوور یک همه‌گیری کریپتوکوکوزیس توسط سویه جدید سروتیپ B ایجاد شد. این همه‌گیری به ایالات متحده نیز کشیده شد و در حال حاضر چندین ایالت در شمال غرب اقیانوس آرام با افزایش عفونت *C. gattii* مواجه هستند.

آفریقا و آسیا، شایع باقی مانده است؛ در این مناطق تا یک سوم بیماران مبتلا به AIDS، دچار کریپتوکوکوزیس هستند. در بین افراد آلوده به HIV، در آنهایی که درصد سلول‌های B خاخره که IgM بیان می‌کنند، کاهش یافته است، خطر بیشتری برای ابتلا به کریپتوکوکوزیس وجود دارد.

■ بیماری‌زایی

عفونت کریپتوکوکی در اثر استنشاق ذرات آلوده معلق در هوا ایجاد می‌شود. ماهیت دقیق این ذرات شناخته شده نیست. دو حالت احتمالی مطرح عبارت‌اند از: سلول‌های مخمر کوچک خشک شده و بازیدیوسپورها^۱. در مورد بیماری‌زایی عفونت اولیه، اطلاعات کمی وجود دارد. براساس مطالعات سرولوژیک، عفونت کریپتوکوکی در کودکی کسب می‌شود، اما این که آیا عفونت اولیه علامت‌دار است یا نه، مشخص نیست. با در نظر گرفتن آن که عفونت کریپتوکوکی شایع است، اما بیماری کریپتوکوکی نادر می‌باشد، توافق بر این است که مکانیسم‌های دفاع ریوی در افراد دارای ایمنی سالم در مهار این قارچ بسیار مؤثر هستند. مشخص نیست که آیا عفونت اولیه به مصونیت منجر می‌شود، یا این که اکثر افراد در سراسر عمر به عفونت‌های مکرر و عودکننده‌ای که بدون ایجاد بیماری بالینی بهبود می‌یابند، مبتلا می‌شوند. معذالک، شواهد نشان می‌دهند که برخی از عفونت‌های کریپتوکوکی انسانی تبدیل به وضعیت نهفته می‌شوند. در این وضعیت، ارگانیزم‌های زنده مدت‌های طولانی (احتمالاً در گرانولوم‌ها) زندگی می‌کنند. بنابراین استنشاق سلول‌ها و/یا اسپورهای کریپتوکوکی، یا منجر به پاکسازی ارگانیزم می‌شود و یا به وضعیت نهفته منتهی می‌گردد. عواقب حضور طولانی‌مدت سلول‌های کریپتوکوکی در داخل ریه‌ها، شناخته نشده است، اما مطالعات حیوانی حاکی از آن است که وجود طولانی‌مدت ارگانیزم می‌تواند محیط^۲ ایمنولوژیک ریه را تغییر داده و آن را به بیماری آلرژیک مجاری هوایی مستعد کند.

کریپتوکوکوزیس از لحاظ بالینی معمولاً به صورت مننگوانسفالیت مزمن مشخص می‌شود. مکانیسم انتشار خارج ریوی این قارچ و ورود آن به سیستم اعصاب مرکزی (CNS) بطور دقیق شناخته نشده است. بررسی‌های وسیعی در مورد مکانیسم عبور سلول‌های کریپتوکوکی از سد خونی - مغزی در حال انجام است. براساس شواهد موجود، سلول‌های قارچی



شکل ۲-۲۱۵ عفونت قارچی منتشر در یک فرد دریافت کننده پیوند کبد، تعداد ۶ ضایعه‌ی پوستی مشابه مورد فوق ایجاد شد. در بیوپسی و آزمایش آنتی‌ژن سرمی، کریپتوکوکوس مشخص گردید. مشخصات مهم ضایعه عبارت‌اند از: پاپول گوشتی با ظاهر خوش‌خیم، دارای ناف در قسمت مرکزی که مشابه مولوسکوم تماسی می‌باشد. (عکس به لطف Dr. Lindsey Baden؛ با دریافت مجوز).

در ۲۰۱۲ بار جهانی کریپتوکوکوزیس در حدود یک میلیون مورد با بیش از ۶۰۰,۰۰۰ مرگ سالانه تخمین زده شده است، اگرچه شیوع این بیماری از آن زمان با توجه به دسترسی بیشتر به درمان ضد رتروویروسی (ART) برای HIV کاهش یافته است. بنابراین کریپتوکوکوس‌ها، پاتوژن‌های مهم انسانی هستند. از زمان شروع پاندمی HIV در اوایل دهه ۱۹۸۰، اکثریت قریب به اتفاق موارد کریپتوکوکوزیس در بیماران مبتلا به AIDS (فصل ۲۰۲)، اتفاق افتاده است. برای درک تأثیر عفونت HIV در اپیدمیولوژی کریپتوکوکوزیس توجه به این مطلب آموزنده است که در اوایل دهه ۱۹۹۰، بیش از ۱۰۰۰ مورد مننژیت کریپتوکوکی در سال، در شهر نیویورک وجود داشت (خیلی بیشتر از تمام موارد مننژیت‌های باکتریایی). با ظهور درمان کارآمد ضد رتروویروسی، بروز کریپتوکوکوزیس وابسته به AIDS در افراد درمان شده به میزان قابل توجهی کاهش یافت. در حال حاضر اکثر موارد کریپتوکوکوزیس در مناطقی از دنیا که دچار محدودیت منابع هستند رخ می‌دهد و بیماری شدیداً در مناطقی که درمان ضد رتروویروسی هنوز در دسترس نمی‌باشد، نظیر مناطقی از

می‌توانند مستقیماً از اندوتلیوم عبور کنند و در داخل ماکروفاژها (مشابه اسب تروجان) حمل شوند. گونه‌های کریپتوکوکوس عوامل ویروالانس کارآمدی نظیر کپسول پلی‌ساکاریدی، قدرت تولید ملانین و تولید آنزیم (مانند فسفولیپاز و اوره‌آز) دارد، که قدرت بقای سلول‌های قارچ را در بافت افزایش می‌دهد. از میان عوامل ویروالانس فوق، در مورد کپسول و تولید ملانین مطالعات بیشتری صورت گرفته است. کپسول کریپتوکوکی ضد فاگوسیتوز است و پلی‌ساکارید کپسولی آثار سوء فراوانی بر عملکرد ایمنی میزبان می‌گذارد. عفونت کریپتوکوکی در بافت پاسخ التهابی ایجاد نمی‌کند و یا این که به میزان خیلی کم آن را تحریک می‌کند. اختلال ایمنی که در کریپتوکوکوزیس مشاهده می‌شود به دلیل آزاد شدن مقادیر فراوان پلی‌ساکارید کپسولی به داخل بافت‌ها و تداخل احتمالی با پاسخ ایمنی موضعی است (شکل ۱-۲۱۵). در طب بالینی از اندازه‌گیری پلی‌ساکارید کپسولی به عنوان آنتی‌ژن شاخص عفونت کریپتوکوکی استفاده می‌شود.

رویکرد به بیمار

کریپتوکوکوزیس

زمانی که بیمار یافته‌های مطرح‌کنندهٔ منتزیت مزمن را نشان دهد، باید کریپتوکوکوزیس را به تشخیص‌های افتراقی افزود. مطرح شدن این بیماری زمانی تقویت می‌شود که تاریخچه‌ای از سردرد و علائم نورولوژیک در بیمار مبتلا به اختلال سرکوب ایمنی زمینه‌ای یا وضعیتی که با افزایش بروز کریپتوکوکوزیس مرتبط است (نظیر عفونت پیشرفتهٔ HIV، یا پیوند اعضای توپر)، وجود داشته باشد.

■ تظاهرات بالینی

تظاهرات بالینی کریپتوکوکوزیس مکان عفونت قارچی را منعکس می‌کند. طیف بیماری ایجاد شده توسط گونه‌های کریپتوکوکوس، عمدتاً شامل مننگوانسفالیت و پنومونی می‌شود، ولی عفونت‌های پوست و بافت نرم نیز رخ می‌دهد؛ در حقیقت، کریپتوکوکوزیس می‌تواند تمام اندام‌ها و بافت‌ها را گرفتار کند. گرفتاری CNS معمولاً با علائم و نشانه‌های منتزیت مزمن نظیر سردرد، تب، لتارژی، اختلال حسی، اختلال حافظه، فلج اعصاب مغزی، اختلال بینایی و منتزیموس^۱ همراه است. در منتزیت کریپتوکوکی برخلاف منتزیت باکتریال علائم به مدت چندین هفته طول می‌کشد. به علاوه علامت مشخصهٔ کلاسیک تحریک منتر، یعنی منتزیموس، در منتزیت کریپتوکوکی ممکن

است وجود نداشته باشد. موارد بطئی ممکن است با زوال عقل^۲ به صورت تحت حاد ظاهر شود. کریپتوکوکوزیس مننژیال ممکن است به کوری و خیم ناگهانی منجر شود.

کریپتوکوکوزیس ریوی معمولاً با سرفه، افزایش تولید خلط، و درد قفسه‌ی سینه ظاهر می‌شود. در بیماران مبتلا به C. *gattii* ممکن است توده‌های گرانولوماتوز ریوی که به نام کریپتوکوما^۳ معروف است، دیده شود. تب در موارد کمی مشاهده می‌شود. کریپتوکوکوزیس ریوی، نظیر بیماری CNS، ممکن است به یک دورهٔ بطئی منتهی شود و احتمالاً اکثریت بیماران به مراکز درمانی مراجعه نمی‌کنند. در واقع، بسیاری از موارد بطور اتفاقی در طی بررسی رادیوگرافی غیرطبیعی قفسهٔ سینه که برای سایر مقاصد تشخیصی تهیه شده است، کشف می‌شوند. کریپتوکوکوزیس ریوی می‌تواند با بیماری‌های قبلی مانند بدخیمی، دیابت و سل مرتبط باشد.

ضایعات پوستی در بیماران مبتلا به کریپتوکوکوزیس منتشر شایع است و از تنوع زیادی از قبیل پاپول، پلاک، پورپورا، وزیکول، ضایعات شبه تومور و بثورات برخوردار می‌باشد. طیف بیماری کریپتوکوکوزیس در بیماران مبتلا به عفونت HIV بسیار متغیر است و از زمان پیدایش درمان ضدترتروویروسی تا حد زیادی تغییر کرده است؛ بطوری که دیگر افتراق بین کریپتوکوکوزیس مرتبط با HIV و غیرمرتبط با HIV جایگاهی ندارد. در بیماران مبتلا به ایدز و گیرندگان پیوند اعضای توپر، ضایعات پوستی کریپتوکوکوزیس اغلب مشابه مولوسکوم تماسی^۴ است (شکل ۲-۲۱۵؛ فصل ۱۹۶۴).

■ تشخیص

تشخیص کریپتوکوکوزیس نیاز به اثبات وجود سلول‌های مخمر یا آنتی‌ژن کریپتوکوکی در بافت‌های معمولاً استریل دارد. مشاهدهٔ کپسول سلول‌های قارچی در مایع مغزی نخاعی (CSF) که با جوهر هندی^۵ رنگ‌آمیزی شده است، یک تکنیک تشخیصی سریع و مفید است. سلول‌های کریپتوکوکی در جوهر هندی ظاهر متمایزی دارند، زیرا کپسول آنها ذرات رنگ را به خود نمی‌گیرد. معالوصف، آزمایش رنگ‌آمیزی CSF با جوهر هندی ممکن است در بیمارانی که بار قارچ کم است، نتایج منفی دربرداشته باشد. کشت مثبت CSF و خون از نظر سلول‌های کریپتوکوکی برای

1- meningismus

2- dementia

3- cryptococcomas

4- molluscum contagiosum

5- India ink

در موارد شدیدتر ممکن است به آمفوتریسین B (AmB)؛ روزانه ۰/۵-۱/۰ mg/kg به مدت ۴ تا ۶ هفته) نیاز باشد. بطور کلی کریپتوکوکوزیس خارج ریوی بدون درگیری CNS به درمانی با شدت کمتری نیاز دارد (با توجه به این که بیماری و مرگومیر در کریپتوکوکوزیس در صورت درگیری منتر روی می‌دهد). بنابراین تصمیم به طبقه‌بندی کریپتوکوکوزیس به صورت 'خارج ریوی بدون درگیری CNS' تنها پس از این که در بررسی دقیق CSF، شواهدی از عفونت کریپتوکوکوی مشاهده نگردید، باید انجام شود. در مورد درگیری CNS در میزبان فاقد ایدز یا فاقد اختلال ایمنی واضح، اکثر مراجع، درمان اولیه با AmB (روزانه ۰/۵-۱/۰ mg/kg) در طول مدت فاز القایی^۱ و متعاقب آن درمان طولانی مدت با فلوکونازول (۴۰۰ mg/d) در طی فاز ثبات^۲ را پیشنهاد می‌کنند. در مننگوانسفالیت کریپتوکوکوی، بدون وجود زمینه سرکوب ایمنی، رژیم پیشنهادی AmB (۰/۵-۱/۰ mg/kg) به اضافه فلوئوسیتوزین^۳ (۱۰۰ mg/kg) روزانه به مدت ۶-۱۰ هفته است. بعنوان جایگزین می‌توان از AmB (۰/۵-۱/۰ mg/kg) به علاوه فلوئوسیتوزین (۱۰۰ mg/kg) روزانه برای ۲ هفته و سپس فلوکونازول (۴۰۰ mg) روزانه حداقل تا ۱۰ هفته استفاده نمود. بیماران مبتلا به سرکوب ایمنی را می‌توان با همین رژیم‌های اولیه درمان نمود، به استثناء این که درمان فاز ثبات با فلوکونازول به مدت‌های طولانی برای پیشگیری از عود انجام می‌گیرد. کریپتوکوکوزیس در بیماران مبتلا به عفونت HIV همیشه به درمان تهاجمی نیاز دارد و تا زمانی که عملکرد ایمنی بهبود نیابد، غیرقابل درمان در نظر گرفته می‌شود. بنابراین درمان کریپتوکوکوزیس در زمینه ایدز دو مرحله خواهد داشت: درمان القایی (به منظور کاستن از بار قارچ و بهبود علائم) و درمان نگهدارنده در سراسر عمر (جهت پیشگیری از عود بالینی علامت‌دار). کریپتوکوکوزیس ریوی و خارج ریوی بدون درگیری CNS با فلوکونازول (۲۰۰-۴۰۰ mg/d) قابل درمان است. در بیمارانی که بیماری شدیدتر دارند، فلوئوسیتوزین (۱۰۰ mg/kg) در روز) به مدت ۱۰ هفته ممکن است به رژیم فلوکونازول اضافه شود و درمان نگهدارنده با فلوکونازول در سراسر عمر ادامه یابد. در بیماران آلوده به HIV، در صورت داشتن شواهد درگیری CNS، اکثر منابع، درمان القایی با AmB را توصیه می‌کنند. یک رژیم قابل قبول AmB (۰/۷-۱/۰ mg/kg) به اضافه فلوئوسیتوزین (۱۰۰ mg/kg) روزانه، به مدت ۲ هفته است که متعاقباً از

کریپتوکوکوزیس تشخیصی می‌باشد. در مننژیت کریپتوکوکوی آزمایش CSF با داشتن پلئوسیتوز سلول تک‌هسته‌ای و افزایش سطح پروتئین بیانگر مننژیت مزمن است. تست تعیین آنتی‌ژن کریپتوکوکوی (CRAg)^۱ در CSF و خون، آزمایشی مفید می‌باشد. این آزمایش مبتنی بر شناسایی سرولوژیک پلی‌ساکارید کریپتوکوکوی است و هم از اختصاصیت و هم از حساسیت بالایی برخوردار است. پیشرفت عمده در سال‌های اخیر معرفی CRAgs سریع در محل بود که نتایج را در عرض چند دقیقه مشخص می‌کند. تست مثبت آنتی‌ژن کریپتوکوکوی قویاً مطرح کننده احتمال وجود کریپتوکوکوزیس است؛ اما از آنجایی که در کریپتوکوکوزیس ریوی، اغلب نتیجه منفی است، کاربرد آن برای تشخیص بیماری ریوی کمتر است و تنها فایده‌ی محدودی برای پایش پاسخ به درمان دارد.

در مناطقی از آفریقا که شیوع HIV بالا می‌باشد، غربالگری روتین خون از نظر CRAg در بیماران آلوده به HIV که شمارش لنفوسیت T CD4⁺ پایین دارند، ممکن است افراد پرخطر از نظر ابتلا به کریپتوکوکوزیس را که کاندید درمان ضد قارچی هستند، مشخص سازد. غربالگری CRAg نشان داده است که بخش چشمگیری از بیماران آلوده به HIV در تایلند که با پنومونی در بیمارستان بستری شده‌اند، حامل عفونت کریپتوکوکوی هستند. آزمایش‌های ارزان قیمت CRAg که در محل قابل انجام باشند، تحت توسعه قرار دارند و می‌توانند فواید تشخیصی فراوانی در مناطق با منابع محدود، داشته باشند.

درمان

کریپتوکوکوزیس

بیماری کریپتوکوکوی از نظر تظاهرات دارای دو الگوی کلی است: (۱) کریپتوکوکوزیس ریوی، بدون شواهدی از انتشار خارج ریوی؛ و (۲) کریپتوکوکوزیس خارج ریوی (سیستمیک)، با یا بدون مننگوانسفالیت. کریپتوکوکوزیس ریوی در میزبان دارای ایمنی طبیعی گاه بدون درمان بهبود می‌یابد. با این وجود با توجه به تمایل کریپتوکوکوس به انتشار خارج ریوی، و عدم امکان تعیین دقیق وضعیت سیستم ایمنی میزبان، و دسترسی به درمانی با حداقل سمیت با فلوکونازول، توصیه جاری این است که در کریپتوکوکوزیس ریوی در فرد دارای ایمنی سالم، درمان با فلوکونازول (۲۰۰-۴۰۰ mg/d) به مدت ۳ تا ۶ ماه انجام شود. کریپتوکوکوزیس خارج ریوی بدون درگیری CNS، در میزبان دارای ایمنی سالم را می‌توان با همین رژیم درمان کرد، هر چند

1- cryptococcal antigen

2- induction phase

3- consolidation phase

4- fluocytosine

کریپتوکوکوزیس، مهم‌ترین عامل پیش‌آگهی‌کننده، شدت و طول مدت نقص ایمنی زمینه‌ای است، که فرد را به بیماری مستعد کرده است. بنابراین، کریپتوکوکوزیس اغلب در افرادی که اختلال ایمنی واضح ندارند با درمان ضدقارچ، قابل‌معالجه است، اما در بیماران مبتلا به سرکوب شدید ایمنی (مانند ایدز)، بهترین نتیجه‌ای که می‌توان انتظار داشت، القاء مرحله فروکش^۱ می‌باشد که آن را می‌توان با کمک درمان سرکوب‌کننده در سراسر عمر، نگهداری نمود. قبل از ظهور درمان ضد رتروویروسی، میانه‌ی دوره‌ی بقا در بیماران مبتلا به کریپتوکوکوزیس دچار ایدز، کمتر از ۱ سال بود. کریپتوکوکوزیس در بیمارانی که بیماری زمینه‌ای نئوپلاستیک دارند، پیش‌آگهی بسیار بدی دارد. در بیماران مبتلا به کریپتوکوکوزیس CNS، شاخص‌های پیش‌آگهی بد عبارت‌اند از: آزمایش مثبت CSF از نظر سلول‌های مخمر در رنگ‌آمیزی اولیه با جوهر هندی (که بیانگر بار سنگین قارچ است)، بالا بودن فشار CSF، پایین بودن قند CSF، کم بودن پلئوسیتوز CSF (کمتر از $2/\mu\text{L}$)، یافتن سلول‌های مخمر در نقاط خارج از سیستم عصبی، فقدان آنتی‌بادی علیه پلی‌ساکارید کپسولی، سطح آنتی‌ژن کریپتوکوکی بیشتر یا مساوی با ۱:۳۲ در CSF یا سرم، درمان همزمان با گلوکوکورتیکوئید یا بدخیمی هماتولوژیک همزمان. پاسخ به درمان، بهبودی را تضمین نمی‌کند، زیرا عود کریپتوکوکوزیس حتی در بیمارانی که از سیستم ایمنی نسبتاً سالمی برخوردار هستند، شایع است. عوارض کریپتوکوکوزیس CNS شامل نقایص سیستم اعصاب جمجمه‌ای، از بین رفتن بینایی، و اختلالات شناختی است.

■ سندرم التهابی بازسازی ایمنی

سندرم التهابی بازسازی ایمنی (IRIS) زمانی رخ می‌دهد که ایمنی در کریپتوکوکوزیس درمان شده (یا عفونت بدون علامت تشخیص داده نشده) باز می‌گردد و پاسخ ایمنی به آنتی‌ژن‌های کریپتوکوکی در بافت پاسخ التهابی ایجاد می‌کند که ممکن است تشخیص آن از عفونت عودکننده دشوار باشد. IRIS ممکن است زمانی رخ دهد که به بیماران دچار ایدز و کریپتوکوکوزیس درمان شده داروهای ضد رتروویروسی داده می‌شود که سبب بهبود ایمنی می‌شود. یک ملاحظه عمده برای پزشکانی که کریپتوکوکوزیس را در شرایط ایدز درمان می‌کنند این مسأله است که چه زمانی ART را آغاز نمایند که بتواند بازگشت ایمنی را

فلوکونازول (400mg/d) حداقل به مدت ۱۰ هفته استفاده می‌شود و سپس درمان نگهدارنده با فلوکونازول (200mg/d) برای سراسر عمر ادامه می‌کند. از فلوکونازول ($400-800\text{mg/d}$) به‌علاوه فلوئوسیتوزین (100mg/kg در روز) به مدت ۶-۱۰ هفته و متعاقباً فلوکونازول (200mg/d) به عنوان درمان نگهدارنده، می‌توان به صورت جایگزین استفاده کرد. تری‌ازول‌های جدید مانند ووریکونازول و پوساکونازول در مقابل گونه‌های کریپتوکوکی بسیار فعال هستند و از نظر بالینی مؤثر به نظر می‌رسند، اما تجربیات بالینی در مورد درمان کریپتوکوکوزیس با این داروها محدود است. در بیمارانی که اختلال کلیوی دارند می‌توان فرمولاسیون‌های چربی AmB را جایگزین AmB داکسی‌کولات نمود کاسپوفانژین^۱ و میکافانژین^۲ هیچیک در برابر گونه‌های کریپتوکوکوس مؤثر نیستند و در درمان کریپتوکوکوزیس جایگاهی ندارند. متگوانسفالیت کریپتوکوکی اغلب با افزایش فشار داخل جمجمه مرتبط است، که احتمالاً آسیب به مغز و اعصاب مغزی را توجیه می‌نماید. جهت اداره صحیح کریپتوکوکوزیس CNS باید به اداره دقیق فشار داخل جمجمه مشتمل بر کاهش فشار از طریق یونکسیون کم‌ری^۳ به طور مرتب و کار گذاشتن شانت پرداخت. مطالعات اخیر نشان می‌دهند که اضافه کردن دوره‌ی کوتاهی از اینترفرون گاما به درمان ضد قارچی، در بیماران مبتلا به عفونت HIV پاکسازی کریپتوکوکوس‌ها از CSF را افزایش می‌دهد. در عوض، استفاده از دگزانتازون با کاهش کلیرانس قارچی و افزایش مرگ و میر مرتبط بوده است. مقاومت دارویی ضد قارچی یک مشکل عمده با سویه‌های کریپتوکوکی نبوده ولی گزارشات روزافزونی از سویه‌های مقاوم به دارو وجود دارد از جمله برخی از آنها در طول درمان طولانی مدت مورد نیاز برای کریپتوکوکوز ظاهر می‌شوند. از این رو، کریپتوکوکوز که مقاوم به درمان ضد قارچی می‌باشد باید فوراً به بررسی حساسیت ایزوله‌های بالینی مورد نظر کمک نماید.

در بیماران آلوده به HIV که قبلاً درمان کریپتوکوکوزیس انجام شده و در حال دریافت درمان نگهدارنده با فلوکونازول هستند، در صورتی که درمان ضد رتروویروسی باعث بهبود ایمنی شده باشد، می‌توان داروی ضدقارچ را قطع کرد.

■ پیش‌آگهی و عوارض

کریپتوکوکوزیس حتی با درمان ضدقارچ، با میزان بالایی از عوارض و مرگ‌ومیر همراه است. در اکثریت بیماران مبتلا به

1- caspofungin

2- micafungin

3- lumbar puncture

4- remission

عبارت‌اند از: *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. albicans*

C. kefyr, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*

در *C. auris* و *C. glabrata*, *C. dubliniensis*, *C. lusitanae*

حال ظهور با مقاومت چند دارویی که مسؤل چندین همه‌گیری در تسهیلات مراقبت بهداشتی در سال‌های اخیر بوده است. این ارگانیسم‌ها حضوری فراگیر در طبیعت دارند و در مجرای گوارشی (شامل دهان و اوروفارنکس)، مجرای تناسلی مؤنث، و روی پوست اکثریت افراد سالم زندگی می‌کنند. گرچه موارد کاندیدیازیس از قدیم در بیماران ضعیف گزارش شده است، پیدایش گونه‌های کاندیدا به عنوان پاتوژن‌های شایع انسانی، به زمان معرفی درمان‌های مدرن که مکانیسم دفاعی طبیعی میزبان را سرکوب می‌کند، برمی‌گردد. مهمترین مورد از میان این پیشرفت‌های نسبتاً جدید، استفاده از مواد آنتی‌باکتریال است که با از بین بردن فلور نرمال میکروبی انسان، به گونه‌های غیرباکتریال اجازه شیوع بیشتر در فلور هم‌سفره را می‌دهد. با معرفی داروهای ضدقارچ، عامل عفونت‌های کاندیدیایی از نوع تقریباً غالب *C. albicans* به نوع *C. glabrata* و سایر گونه‌های ذکر شده در بالا، تغییر پیدا کرده است. امروزه گونه‌های غیر *albicans* تقریباً نیمی از تمام موارد کاندیدیومی و کاندیدیازیس منتشره از راه خون را تشکیل می‌دهند. شناخت این تغییرات از لحاظ بالینی اهمیت فراوانی دارد، زیرا گونه‌های مختلف از نظر حساسیت با یکدیگر اختلاف دارند و مقاومت آنها به داروهای ضدقارچ جدیدتر در حال افزایش است.

کاندیدا مخمری کوچک، بیضی شکل با دیواره نازک است که حدود $4-6\mu\text{m}$ قطر دارد، و از طریق جوانه‌زدن تکثیر می‌یابد. ارگانیسم‌های این جنس به سه شکل در بافت دیده می‌شوند: بلاستوسپور^۱، هیف‌های کاذب^۲، و هیف. کاندیدا به راحتی در محیط‌های کشت ساده، رشد می‌کند؛ سانتریفوژ تجزیه‌ای، بازیابی آن را از خون افزایش می‌دهد. تعیین گونه‌ها به کمک آزمایش‌های بیوشیمیایی (که امروزه بیشتر با دستگاه‌های اتوماتیک صورت می‌گیرد)، یا آگارهای مخصوص (مثل CHROMagar) انجام می‌گیرد.

■ اپیدمیولوژی

کاندیدا در انسان‌ها به صورت هم‌غذا، حیوانات و در غذاها و اشیاء بی‌جان حضور دارند. امروزه گونه‌های کاندیدا در

هدف قرار دهد. توصیه‌های فعلی، آغاز ART ۴ تا ۶ هفته بعد از آغاز درمان ضد قارچی می‌باشد. جدا از دشواری‌های تشخیص IRIS از عود کریپتوکوکی، مدیریت این سندرم پیچیده است زیرا توسط نتیجه مطلوب بهبود ایمنی ایجاد می‌شود - که در کنترل عفونت کریپتوکوکی و پیشگیری از عود مهم است. رویکرد به بیمار با IRIS باید در راستای تعادل ایمنی و آسیب با واسطه ایمنی باشد. در حال حاضر، مدیریت IRIS فردی است و ممکن است شامل استفاده از گلوکوکورتیکوئیدها برای کاهش التهاب باشد.

■ پیشگیری

کریپتوکوکوزیس هیچ واکسنی ندارد. در بیماران در معرض خطر بالا (مانند افراد مبتلا به عفونت پیشرفته HIV و دارای شمارش لنفوسیت $\text{CD4}^+ \text{T}$ به میزان کمتر از $200/\mu\text{L}$)، پیشگیری اولیه با فلوکونازول (200mg/d) در کاهش شیوع بیماری مؤثر است. از آنجایی که درمان ضدترتروویروسی باعث افزایش شمارش لنفوسیت‌های $\text{CD4}^+ \text{T}$ می‌شود، خود نوعی پروفیلاکسی ایمنولوژیک به حساب می‌آید.

■ برای مطالعه بیشتر

- ALANIO A: Dormancy in *Cryptococcus neoformans*: 60 years of accumulating evidence. *J Clin Invest* 130:3353, 2020. BOYER-CHAMMARD T et al: Recent advances in managing HIV-associated cryptococcal meningitis. *F1000Res* 8:F1000 Faculty Rev-743, 2019.
- species complex KWON-CHUNG KJ et al: The case for adopting the nomenclature for the etiologic agents of cryptococcosis. *mSphere* e00357, 2017.
- MAZIARZEK, PERFECT JR: *Cryptococcosis*. *Infect Dis Clin North Am* 179:30, 2016.



کاندیدیازیس

۲۱۶

Michail S. Lionakis, Shakti Singh,
Ashraf S. Ibrahim, John Edwards, Jr.

جنس *Candida* مشتمل بر بیش از ۱۵۰ گونه است، که تنها برخی از آنها در انسان بیماری ایجاد می‌کنند. با چند استثنای نادر (اگرچه تعداد استثناءها در حال افزایش است)، پاتوژن‌های انسانی

موضوع می‌کنند که C.auris مستقلاً در مکان‌های جغرافیایی متعدد در حول و حوش یک بازه زمانی ظهور پیدا کرده است؛ دلایل اپیدمیولوژیک برای این ظهور هنوز به خوبی شناخته نشده است.

وجود کاتر ورید مرکزی و/ یا سایر وسایل تهاجمی طبی و اقامت اخیر در خانه‌های سالمندان عوامل خطر عمده کلونیزاسیون و عفونت با C.auris می‌باشند. غربالگری بیماران منتخب که در بیمارستان یا خانه‌های سالمندان جایی که C.auris کشت یافته است و در خطر انتشار از محل کلونیزاسیون هستند، ممکن است در اجرای اقدامات مؤثر کنترل عفونت کمک کننده باشد. بهداشت دست با ضد عفونی کننده‌های دست بر پایه الکل زمانی توصیه می‌شود که دست‌ها واضحاً با خاک آلوده نشده‌اند، در صورتی که این اتفاق افتاده باشد، شستن دست با آب و صابون ترجیح داده می‌شود. تشخیص منبع آلودگی در صورتی که امکان پذیر باشد و استفاده از ضد عفونی کننده‌های درجه بیمارستانی ثبت شده در آژانس حفاظت از محیط (EPA) که علیه اسپورهای کلسترییدیوم دیفیسیل مؤثر هستند، پسندیده می‌باشد. اگر بیمار دچار عفونت مهاجم یا عفونت خونی شد، توصیه می‌شود که تسهیلات مراقبت بهداشتی به مراکز پیشگیری و کنترل از بیماری‌ها (CDC) یا آژانس مشابه در سایر کشورها اطلاع‌رسانی کند و به توصیه‌های کنترل عفونت پایبند باشد از جمله جداسازی بیماران (تماس یا احتیاطات تقویت شده سدی)، استفاده از پوشش‌های حفاظتی فردی مناسب، اجرای بهداشت محیط بیمارستان، و ارتباط با سایر مراکز مراقبت بهداشتی در صورتی که بیمار به آن مراکز منتقل می‌شود.

■ بیماری‌زایی

در وخیم‌ترین شکل عفونت کاندیدیایی، ارگانیسم از طریق خون انتشار یافته و میکروآبسه‌ها و ماکروآبسه‌های کوچک در ارگان اصلی تشکیل می‌دهد. هر چند مکانیسم آن دقیقاً شناخته نشده است، احتمالاً کاندیدا پس از رشد و تکثیر به تعداد زیاد از سطوح مخاطی عبور کرده و وارد جریان خون می‌شود. رشد کاندیدا بدنال سرکوب باکتری‌ها توسط داروهای ضد باکتریایی و شکاف‌هایی در تمامیت سد مخاطی صورت می‌گیرد؛ همچنین در برخی موارد، ممکن است ارگانیسم از طریق پوست از راه کاتترهای وریدی مرکزی به جریان خون وارد شود. تغییر از مرحله بلاستوسپور به مراحل هیف کاذب و هیف معمولاً برای

کشورهای پیشرفته که معمولاً داروهای پیشرفته در آن‌ها استفاده می‌شود، در میان شایع‌ترین پاتوژن‌های مرتبط با مراقبت‌های سلامت هستند. این گونه‌ها در ایالات متحده چهارمین عامل شایع جداسازی شده از خون بیماران بستری هستند. در واقع، در مطالعه اخیر شیوع نقطه‌ای در ایالات متحده، گونه‌های کاندیدا شایع‌ترین ارگانیسم‌های آلوده کننده جریان خون بیماران بستری در بیمارستان بودند. در کشورهایی که خدمات طبی پیشرفته به ندرت در دسترس است، عفونت‌های جلدی - مخاطی با کاندیدا (نظیر برفک) از عفونت‌های ارگان‌های عمقی (که به ندرت رخ می‌دهد) شایع‌تر هستند؛ اما، بروز کاندیدیازیس ارگان‌های عمقی با معرفی و به کار بردن پیشرفت‌ها در مراقبت پزشکی (از جمله: درمان با آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف، درمان تهاجمی‌تر برای سرطان، استفاده از سرکوب ایمنی برای حفظ پیوند اعضا) به طور پیوسته افزایش می‌یابد. در مجموع، بروز جهانی عفونت‌های ناشی از گونه‌های کاندیدا، سیر صعودی پیوسته‌ای طی چند دهه‌ی گذشته طی کرده است.

C.auris یک گونه در حال ظهور کاندیدا می‌باشد که سریعاً در سال‌های اخیر در بیش از ۲۰ کشور منتشر شده است و نگرانی اصلی سلامت عمومی می‌باشد. این نگرانی ریشه در وقوع عفونت در تسهیلات مراقبت بهداشتی، توانایی آن به چسبیدن و باقی ماندن به مدت طولانی در اشیای بی‌جان (در بیمارستان‌ها) و پوست انسان علی‌رغم تلاش‌ها جهت زدودن کلونی، ارتباط آن با مورتالیتی قابل توجه، تمایل آن به تشخیص اشتباه با سایر گونه‌های کاندیدا، درک ناکامل از مخازن محیطی آن، مقاومت چند دارویی آن به اقدامات درمانی ضد قارچی فعلی به نحوی که برخی سویه‌های C.auris به تمام کلاس‌های دارویی ضد قارچی که در حال حاضر برای درمان در دسترس هستند، مقاوم می‌باشند، دارد. C.auris (در لاتین به معنای گوش است) در ابتدا در سال ۲۰۰۹ از درناژ گوش یک بیمار با عفونت گوش در ژاپن به دست آمد و تشخیص داده شد. با این حال، آنالیزهای گذشته‌نگر بعدی از مجموعه‌های سویه کاندیدا نشان دادند که اولین سویه شناخته شده C.auris به سال ۱۹۹۶ در کره جنوبی برمی‌گردد. قابل توجه است که آنالیز توالی کل ژنوم سویه‌های C.auris از آسیای جنوبی، آسیای شرقی، آمریکای جنوبی و آفریقای جنوبی به این یافته دست پیدا کرد که اگرچه سویه‌های موجود در هر منطقه جغرافیایی با یکدیگر ارتباط نزدیکی دارند، ولی در مقایسه با سویه‌های سایر مناطق جغرافیایی از یکدیگر مجزا می‌باشند. این یافته‌ها اشاره به این

بیشتری به سطوح غیر زنده مثل مواد پلاستیکی و وسایل پزشکی، پوست و حفره‌های بینی و گوش انسان دارد که ممکن است مسؤل قابلیت کلونیزاسیون مداوم آن باشد.

مهمترین مکانیسم دفاعی در برابر انتشار خونی کاندیدیازیس، ایمنی ذاتی است و نوتروفیل‌ها مهمترین جزء این دفاع هستند. ماکروفاژها نیز نقش دفاعی مهمی در میزبان دارند. از سوی دیگر، لنفوسیت‌های TH17 در دفاع علیه کاندیدیازیس مخاطی جلدی نقش بارزی دارند همان‌طور که توسط چندین اختلال مونوژنیک پیام‌رسانی گیرنده اینترلوکین ۱۷ (IL) مشهود است که به صورت کاندیدیازیس جلدی مخاطی مزمن (CMC) تظاهر می‌یابد (مبحث «تظاهرات بالینی» را ببینید). با وجود آنکه بسیاری از افراد دارای ایمنی طبیعی، آنتی‌بادی‌های ضد کاندیدا دارند، نقش این آنتی‌بادی‌ها در دفاع در برابر این ارگانیسم مشخص نیست. چندین پلی‌مورفیسم ژنتیکی در ژن‌های مرتبط با ایمنی میزبان که فرد را مستعد هم کاندیدیازیس منتشر و هم فوکال می‌کنند شناسایی شده‌اند و ممکن است به استعداد بیمار کمک نمایند.

■ تظاهرات بالینی

کاندیدیازیس جلدی مخاطی برفک که بصورت لکه‌های مجزا یا درهم‌آمیخته سفیدرنگ و چسبنده و بدون درد در دهان، روی زبان یا در مری مشخص می‌شود و گاهی در گوشه‌های دهان ایجاد ترک می‌کند. این شکل از بیماری کاندیدا، ممکن است در نقاط تماس با دندان‌های مصنوعی روی دهد (دهان دردناک دندان مصنوعی نامیده می‌شود). ارگانیسم را می‌توان به کمک رنگ‌آمیزی گرم، در تکه‌های حاصل از ضایعات، تشخیص داد. در صورت وجود برفک در یک فرد جوان که از سایر جهات سالم به نظر می‌رسد، باید فوراً عفونت زمینه‌ای HIV بررسی شود. برفک به طور شایع به عنوان تظاهرات غیراختصاصی بیماری شدیداً ناتوان‌کننده دیده می‌شود. کاندیدیازیس ولوواژینال^۱ با خارش و درد و ترشحات واژینال همراه است. این ترشحات معمولاً رقیق است، اما در موارد شدیدتر ممکن است حاوی دلمه‌های سفیدرنگ باشد. برخلاف برفک دهانی، HIV به عنوان عامل خطر اصلی برای کاندیدیازیس ولوواژینال در نظر گرفته نمی‌شود. در عوض، بسیاری از زنانی که آنتی‌بیوتیک دریافت می‌کنند ممکن است

جدول ۱- ۲۱۶. عوامل و شرایط مستعدکننده برای کاندیدیازیس انتشار یافته از راه خون که به خوبی شناخته شده‌اند

مواد ضد باکتریایی	جراحی شکم و قفسه‌سینه
کاتترهای داخل وریدی ساکن (indwelling)	شیمی درمانی
مایعات تغذیه‌ای وریدی	سیتوتوکسیک
کاتترهای ادراری ساکن	عوامل سرکوبگر ایمنی
گلوکوکورتیکوئیدهای تزریقی	برای پیوند عضو
سوختگی شدید	ماسک‌های حفاظتی (Respirators)
نقص CARD9 (سیستم عصبی مرکزی)	نقص میلوپراکسیداز
	نوتروپنی
	وزن کم هنگام تولد (در نوزادان)
	دیابت

نفوذ ارگانیسم به داخل بافت ضروری است. با این وجود *C. glabrata* و *C. auris* حتی با اینکه تبدیل به فرم هیف کاذب یا هیف نمی‌شوند، می‌توانند عفونت تهدید کننده حیات ایجاد نمایند. چسبندگی به سلول‌های اپیتلیومی و اندوتلیومی تصور می‌شود اولین گام در تهاجم و عفونت باشد؛ و چندین آدهزین و همچنین توکسین مخاطی، کاندیدالیزین شناسایی شده‌اند. تشکیل بیوفیلم نیز در بیماری‌زایی مهم است. در بررسی‌های فراوان در مورد انتشار خونی کاندیدیازیس، عوامل یا شرایط مستعدکننده برای بیماری منتشر مشخص شده است (جدول ۱-۲۱۶).

چندین ژن که در پاتوژنز گونه‌های کاندیدا دخیل هستند - مثل موارد مسؤل تشکیل بیوفیلم، پروتئیناز، لیپاز، فسفولیپاز، هیدرولاز، آدهزین‌ها، اسپارتیل پروتئازهای ترشح شده، و ناقلین دخیل در مقاومت به آزول - در *C. auris* نیز حضور دارند. برخلاف سایر گونه‌های کاندیدا، چندین سویه *C. auris* خصوصیت تشکیل توده در بدن را به نمایش می‌گذارند که ممکن است آنها را قادر به گریز از ایمنی نماید. علاوه بر این، *C. auris* تحمل منحصر به فردی نسبت به دمای بالا و غلظت‌های سالین نشان می‌دهد و می‌تواند به صورت بهینه تا ۴۲°C و در غلظت سالین ۱۰٪ رشد نماید و این امکان را داشته باشد که در محیط‌های نامساعد، وجود داشته و تداوم یابد. علاوه بر این، *C. auris* تمایل واضحاً



شکل ۱-۲۱۶ ضایعات ماکروندولر پوستی که در کاندیدیازیس منتشر از راه خون مشاهده می‌شود. ارگانیسم‌های کاندیدا معمولاً و نه همیشه در بررسی هیستوپاتولوژیک قابل مشاهده‌اند. زمانی که نمونه بیوپسی کشت داده می‌شود، قارچ‌ها رشد می‌کنند. بنابراین برای تشخیص بهتر، هم هیستوپاتولوژی و هم کشت باید صورت پذیرد (عکس به لطف دکتر Noah Craft و کلکسیون Victor Newcomer در UCLA، بایگانی شده در www.Logical Images.com با دریافت اجازه).

دچار کاندیدیازیس ولوواژینال شوند. گروهی از بیماران مبتلا به ولوواژینیت راجعه، کمبود در بیان سطحی Dectin-1، که یک عامل اصلی برای شناسایی بتاگلوکان^۱ روی سطح کاندیدا است، و/یا کمبود در مولکول آداپتور پایین دست CARD9 دارند که در نهایت تمایل به ایجاد عفونت‌های جلدی مخاطی (از جمله واژینال) راجعه را بالا می‌برد.

سایر عفونت‌های پوستی کاندیدیایی عبارت‌اند از: پارونیشیا^۲ (تورم دردناک در خط اتصال ناخن به پوست)؛ کچلی ناخن^۳ (یک عفونت قارچی ناخن که به ندرت با این گونه ایجاد می‌شود)؛ اینترتریگو^۴ (تحریک اریتماتوز همراه با قرمزی و پوسچول در چین‌های پوستی)؛ بالانیت^۵ (عفونت اریتماتوز و پوسچول‌دار در حشفه آلت)؛ اروزو-ایستردیجیتالیس بلاستوماستیکا^۶ (عفونت بین انگشتان دست‌ها یا پاها)؛ فولیکولیت (همراه با پوسچول که بیشتر در ناحیه ریش ایجاد می‌شود)؛ کاندیدیازیس پری‌آنال (عفونت خارش‌دار و اریتماتوز و پوسچول‌دار که اطراف مقعد را درگیر می‌کند)؛ ماستیت؛ و بشورات پوشکی (عفونت اریتماتوز و پوسچول‌دار شایع در ناحیه پرینه در شیرخواران). کاندیدیازیس پوستی

منتشر وسیع، شکل دیگری از عفونت است که اصولاً در شیرخواران روی می‌دهد و با جوش‌های منتشر بر روی تنه، قفسه‌سینه و اندام‌ها مشخص می‌شود. ضایعات ماکروندولر که مشخصه‌ی کاندیدیازیس منتشر از راه خون (شکل ۱-۲۱۶) هستند، قویاً بر احتمال انتشار به ارگان‌های متعدد و نیز پوست دلالت می‌کنند. هر چند این ضایعات عمدتاً در بیماران مبتلا به اختلال ایمنی تحت درمان با داروهای سیتوتوکسیک مشاهده می‌شود، در بیماران فاقد نوتروپنی نیز ممکن است ایجاد شود.

کاندیدیازیس جلدی مخاطی مزمن عفونتی هتروژن در مو، ناخن‌ها، پوست و غشاهای مخاطی است که علی‌رغم درمان‌های متناوب ضدقارچی، پابرجا می‌ماند. آغاز بیماری معمولاً به دوره شیرخوارگی یا دو دهه اول زندگی برمی‌گردد، اما در موارد نادری در دوره‌های بعد نیز ممکن است ایجاد شود. این بیماری ممکن است خفیف و محدود به مناطق خاصی از پوست یا ناخن باشد یا حالت شدیداً بدشکلی که با بیرون‌زدگی اگزوفیتییک^۷ از سطح پوست (گرانولوم کاندیدیایی) مشخص می‌شود، ایجاد کند. کاندیدیازیس جلدی مخاطی مزمن معمولاً با اختلال عملکرد خاص ایمونولوژیک مرتبط است؛ شایع‌ترین مورد گزارش شده نقص لنفوسیت‌های T در ترشح سیتوکین‌های نوع ۱۷ در پاسخ به تحریک ناشی از آنتی‌ژن‌های کاندیدیایی در محیط آزمایشگاه^۸ است. گروهی از بیماران مبتلا جهش‌هایی در گیرنده IL-17، مولکول آداپتور ACT1 آن (TRAF3IP2)، یا، به طور شایع‌تر در STAT1 دارند که منجر به تولید ناکافی IL-17 و IL-22 می‌گردد.

تقریباً نیمی از بیماران مبتلا به کاندیدیازیس جلدی مخاطی مزمن ناهنجاری‌های اندوکراین دارند یا در شرایط جهش‌های به دست آورنده عملکرد در STAT1 یا در زمینه سندرم اتوایمیون پلی‌اندوکرینوپاتی - کاندیدیازیس - دیستروفی اکتودرمال (APECED)^۹ می‌باشند. این سندرم در اثر جهش در ژن تنظیم‌کننده اتوایمیون^{۱۰} (AIRE) ایجاد می‌شود و در میان فنلاندی‌ها، یهودی‌های ایرانی، ساردینیایی‌ها شایع‌تر است.

1- β -glucan

2- paronychia

3- onychomycosis

4- intertrigo

5- balanitis

6- erosio interdigitalis blastomycetica

7- exophytic outgrowth

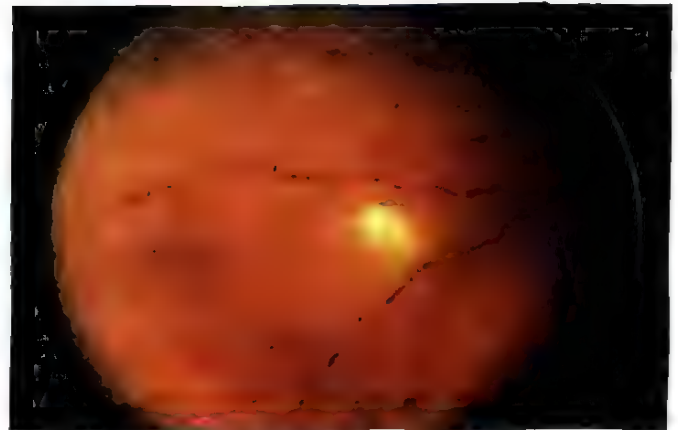
8- invivo

9- autoimmune polyendocrinopathy - candidiasis - ectodermal dystrophy syndrome

10- autoimmune regulator gene

کیسهٔ صفرا از طریق مهاجرت برگشتی^۲ ارگانیسم از مجرای گوارشی به داخل سیستم درناژ صفراوی.

معالوصف، کاندیدیازیس عمقی مهاجم بطور خیلی شایع‌تری در نتیجهٔ انتشار از طریق خون به ارگان‌های مختلف، متعاقب کاندیدی روی می‌دهد. زمانی که ارگانیسم به بخش داخل عروقی دسترسی می‌یابد (چه از طریق مجرای گوارشی، یا به میزان کمتر از طریق پوست از محل ورود کاتتر داخل عروقی)، ممکن است از طریق خون به ارگان‌های عمقی متعددی انتشار یابد. مغز، مشیمه - شبکیه (شکل ۲-۲۱۶)، قلب و کلیه‌ها به طور شایع، و کبد و طحال با شیوع کمتری در میزبان غیر نوتروپنیک دچار آلودگی می‌شوند (ولی اغلب در بیماران نوتروپنیک درگیر می‌شوند). در واقع، تقریباً تمام ارگان‌ها، شامل غدد درون‌ریز، پانکراس، دریچه‌های قلبی (طبیعی یا مصنوعی)، عضلات اسکلتی، مفاصل (طبیعی یا مصنوعی)، استخوان و منته‌ها، ممکن است گرفتار گردند. ممکن است ارگانیسم کاندیدا از طریق خون به پوست انتشار یافته و ضایعات ماکروندولر کلاسیک ایجاد کند (شکل ۱-۲۱۶). اغلب درگیری دردناک در عضلات واقع در زیر ناحیه‌ی پوستی گرفتار مشاهده می‌شود. درگیری مشیمه - شبکیه و درگیری پوست از اهمیت بالایی برخوردار هستند، زیرا هر دو یافته با احتمال بالایی از تشکیل آبسه، در ارگان‌های عمقی متعدد در نتیجه‌ی انتشار از طریق خون، مرتبط هستند. در گرفتاری چشمی (شکل ۲-۲۱۶) ممکن است درمان‌های اختصاصی (از جمله ویتروکتومی جزئی یا تزریق داخل چشمی داروهای ضد قارچ) به منظور پیشگیری از کوری دائم مورد نیاز باشد. معاینه چشمی در کلیه بیماران مبتلا به کاندیدی، حتی در صورت فقدان تظاهرات چشمی، ضروری است. عفونت‌های مهاجم C.auris مشابه سایر موارد سویه‌های کاندیدا هستند و اغلب با اقدامات اخیر جراحی، سرکوب ایمنی، وسایل تهاجمی مثل کاترها، لوله‌های درناژ یا پشتیبانی مختلف و بستری طولانی مدت در بیمارستان مرتبط می‌باشند. در اکثر عفونت‌های تهاجمی، C.auris از خون جدا شده است ولی تهاجم کلیه یا طحال و بازیافت آن از مایعات مغزی نخاعی، صفرا، صفاق و جنب پتانسیل انتشار و تهاجمی بودن آن را نشان می‌دهد. کاندیدی مرتبط با C.auris می‌تواند تهدیدکننده حیات باشد و نرخ مرگ و میر خام آن ۳۰-۶۰٪ است.



شکل ۲-۲۱۶ آندوفتالمیت کاندیدیایی هماتوژن. ضایعهٔ کلاسیک شیرین رنگ که از سمت مشیمه - شبکیه به طرف زجاجیه بیرون‌زدگی داشته و سبب تاری دید می‌گردد. ضایعه عمدتاً از سلول‌های التهابی تشکیل شده تا ارگانیسم‌ها. ضایعات این دست ممکن است به سمت التهاب شدید زجاجیه و نهایتاً از دست رفتن چشم، پیشرفت کند. ویتروکتومی جزئی^۱ همراه با درمان ضدقارچی بصورت وریدی یا در صورت امکان داخل زجاجی ممکن است در کنترل ضایعات مفید باشد (با تشکر از دکتر Garry Holland).

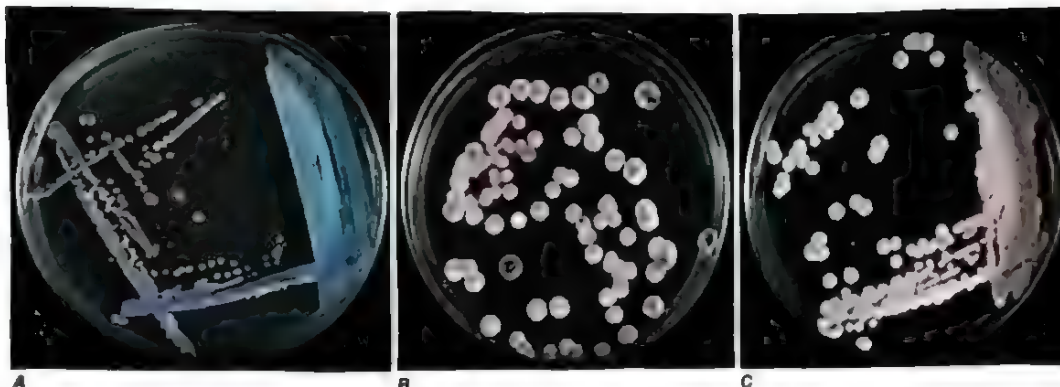
شرایطی که معمولاً سبب بروز بیمار می‌شوند، عبارت‌اند از: هیپوپاراتیروئیدی، نارسایی فوق کلیوی، تیروئیدیت خودایمن، هپاتیت فعال مزمن، پنومونیت خودایمن، آلپسی، آنمی وخیم با بروز در نوجوانی^۲، سوءجذب روده‌ای و هیپوگنادیسم اولیه. به علاوه دیسپلازی مینای دندان، ویتیلیگو، دیستروفی ناخن‌ها، فقدان طحال و کلسیفیکاسیون پردهٔ صماخ ممکن است روی دهد. در بیماران مبتلا به کاندیدیازیس جلدی مخاطی مزمن، به ندرت کاندیدیازیس منتشر از راه خون ایجاد می‌شود که منعکس‌کننده سالم ماندن عملکرد نوتروفیل‌های آنها است.

کاندیدیازیس عمقی مهاجم عفونت کاندیدیایی عمقی مهاجم ممکن است در اثر انتشار از طریق خون باشد یا به این دلیل نباشد. عفونت عمقی مری ممکن است از نفوذ ارگانیسم از طریق زخم‌های سطحی مری حاصل شود؛ عفونت مفصل یا عفونت عمیق زخم از طریق انتشار ارگانیسم از پوست مجاور؛ عفونت کلیه از طریق انتشار صعودی عفونت آغاز شده توسط سوند، از راه مجاری ادراری؛ عفونت ارگان‌های داخل شکمی و صفاق در اثر سوراخ شدن مجرای گوارشی؛ و عفونت

1- partial vitrectomy

2- juvenile onset pernicious anemia

3- retrograde



شکل ۳-۲۱۶ مورفولوژی و رنگ کلونی *C. auris* بر روی صفحات **CHROMagar**. A. کشت مختلط کاندیدا؛ کشت *C. glabrata* (ارغوانی)، *C. tropicalis* (آبی ملوانی)، و *C. auris* (سفید، احاطه شده با رنگ قرمز). B. *C. auris* چندین مورفولوژی کلونی نشان می‌دهد. C. *C. auris* بعد از غنی سازی با Salt SAB Dulcitol Broth.

تشخیص

تشخیص عفونت کاندیدایی با رویت هیف یا هیف‌های کاذب بر روی اسلاید مرطوب (با سالین و ۱۰٪ KOH) یا در رنگ‌آمیزی گرم در بافت یا رنگ‌آمیزی پرئودیک اسید - شیف یا متامین سیلور، در کنار وجود التهاب صورت می‌گیرد. فقدان ارگانسیم در رنگ‌آمیزی هوماتوکسلین اتوزین، قطعاً عفونت کاندیدا را رد نمی‌کند. مبحث چالش برانگیز در تشخیص، تعیین بیماری است که ممکن است کاندیدایزیس منتشر از راه خون داشته باشند. به عنوان مثال یافت شدن کاندیدا در ادرار، خلط یا کاتترهای صفاقی، ممکن است مطرح‌کننده کلونیزاسیون ساده باشد نه یک عفونت عمقی جدی، و جداسازی کاندیدا از خون بیماری که کاتترهای داخل عروقی دارند ممکن است به علت پراکنش بی‌اهمیت ارگانسیم به خون از طریق کاتتر یا رشد ارگانسیم روی کاتتر باشد. علی‌رغم تحقیقات فراوان در مورد سیستم‌های تشخیص آنتی‌ژن و آنتی‌بادی، هنوز آزمایش تشخیصی معتبر و قابل دسترس برای افتراق بیماری‌هایی که گسترش بی‌اهمیت ارگانسیم در خون دارند، از کسانی که کشت مثبت خون آنها نشان‌دهنده انتشار به ارگان‌های متعدد از طریق خون است، وجود ندارد. مطالعات زیادی درباره استفاده از آزمایش بتاگلوکان در حال انجام است. در حال حاضر بزرگترین کاربرد آن ارزش اخباری منفی آن می‌باشد (حدود ۹۰٪). در ضمن وجود ضایعات چشمی یا ضایعات ماکروندولر پوستی قویاً مطرح‌کننده عفونت گسترده در ارگان‌های عمقی متعدد است. اگرچه تحقیقات گسترده‌ای بر روی سایر آزمایشات (نظیر PCR و تکنولوژی T2) برای انتشار خونی عفونت در حال انجام است، در حال حاضر هیچ یک از این آزمایشات کاملاً تأیید نشده یا به

صورت گسترده در دسترس نیست. MALDI-TOF MS^۱ در حال حاضر برای شناسایی و ویژه‌سازی به صورت گسترده استفاده می‌شود و برای تشخیص صحیح *C. auris* کاربردی است. *C. auris* معمولاً در آزمایشگاه میکروبیولوژی به اشتباه تشخیص داده می‌شود، اغلب منجر به درمان نامناسب و تأخیر در به کارگیری اقدامات مناسب کنترل عفونت می‌گردد. تست مقدماتی از طریق کشت قارچ و بررسی مورفولوژی کلونی ممکن است به تشخیص ابتدایی کمک نماید، ولی این مسأله باید با روش‌های تشخیصی پیشرفته تأیید گردد. به عنوان مثال شکل‌هایی مثل مورفولوژی مخمر در حال جوانه زدن، فقدان رشد هیف یا لوله‌های زایا، و رشد در ۴۰-۴۲°C (برخلاف سایر گونه‌های کاندیدا) بر **CHROMagar** که ممکن است سفید، صورتی، قرمز یا ارغوانی به نظر برسد می‌تواند شک به *C. auris* را بالا ببرد (شکل ۳-۲۱۶).

چندین تکنیک مولکولی پیشرفته به درستی سویه‌های *C. auris* را تشخیص می‌دهند و بنابراین برای تست پیگیری و تأیید نمونه‌هایی که توسط روش‌های سنتی تشخیص داده نشده‌اند در حال استفاده هستند. تجهیزات MALDI-TOF با کتابخانه‌های به روزرسانی شده - مثل (version claim4) Bruker Biotyper MALDI-TOF CA system library یا کتابخانه‌های به کار رفته صرفاً جهت تحقیق [RUO] ورژن‌های ۲۰۱۴ [5627] و جدیدتر)، و استفاده از bioMérieux VITEK MALDI-TOF MS (IVDV3-2) یا کتابخانه‌های RUO با پایگاه داده Saramis ver4.14 و به روزرسانی ساکرومایستاسه)، شایع‌ترین روش‌های

1-Matrix-assisted laser desorption-ionization-time-of-flight mass spectrometry

جدول ۲-۲۱۶. قدم‌های معمول تصمیم‌گیری در تشخیص *C.auris*

NO	METHOD	DATABASE/SOFTWARE	INITIAL FINDING →	CONFIRMATION
1	Brucker Biotyper MALDI-TOF	RUO libraries	<i>C. auris</i>	<i>C. auris</i>
		CA System library	<i>C. auris</i>	<i>C. auris</i>
2	bioMérieux VITEK MS MALDI-TOF	RUO library	<i>C. auris</i>	<i>C. auris</i>
		IVD library	<i>C. auris</i>	<i>C. auris</i>
		Older IVD libraries	<i>C. haemulonii</i>	<i>C. auris</i> possible: Needs further workup
			<i>C. lusitanae</i>	<i>C. auris</i> possible: Needs further workup
			No identification	<i>C. auris</i> possible: Needs further workup
3	VITEK 2 YST	Software version 8.01	<i>C. auris</i>	<i>C. auris</i> confirmed
			<i>C. haemulonii</i>	<i>C. auris</i> possible: Needs further workup
			<i>C. duobushaemulonii</i>	<i>C. auris</i> possible: Needs further workup
			<i>Candida</i> spp. not identified	<i>C. auris</i> possible: Needs further workup
		Older versions	<i>C. haemulonii</i>	<i>C. auris</i> possible: Needs further workup
			<i>C. duobushaemulonii</i>	<i>C. auris</i> possible: Needs further workup
			<i>Candida</i> spp. not identified	<i>C. auris</i> possible: Needs further workup
4	API 20C		<i>Rhodotorula glutinis</i> , if characteristic red color absent	<i>C. auris</i> possible: Needs further workup
			<i>C. sake</i>	<i>C. auris</i> possible: Needs further workup
			<i>Candida</i> spp. not identified	<i>C. auris</i> possible: Needs further workup
5	BD Phoenix		<i>C. catenulata</i>	<i>C. auris</i> possible: Needs further workup
			<i>C. haemulonii</i>	<i>C. auris</i> possible: Needs further workup
			<i>Candida</i> spp. not identified	<i>C. auris</i> possible: Needs further workup
6	MicroScan		<i>C. lusitanae</i>	Can rule out <i>C. lusitanae</i> , <i>C. guilliermondii</i> , and <i>C. parapsilosis</i> . <i>C. auris</i> possible: Needs further workup
			<i>C. guilliermondii</i>	
			<i>C. parapsilosis</i>	
			<i>C. lusitanae</i>	Possibly <i>C. lusitanae</i> , <i>C. guilliermondii</i> , <i>C. parapsilosis</i> , or <i>C. auris</i> : Needs further workup
			<i>C. guilliermondii</i>	
			<i>C. parapsilosis</i>	
			<i>C. famata</i>	<i>C. auris</i> possible: Needs further workup
			<i>Candida</i> spp. not identified	<i>C. auris</i> possible: Needs further workup
7	RapID Yeast Plus		<i>C. parapsilosis</i> → Test on cornmeal agar	Can rule out <i>C. parapsilosis</i> . <i>C. auris</i> possible: Needs further work-up
			No hyphal growth present	
			Hyphal growth present	Possibly <i>C. parapsilosis</i> or <i>C. auris</i> : Needs further workup
			<i>Candida</i> spp. not identified	<i>C. auris</i> possible: Needs further workup
8	GenMark ePlex BCID-FP Panel		<i>C. auris</i>	<i>C. auris</i> confirmed

IVD, in vitro diagnostic; RUO, research use only.

Source: Adapted from CDC: Identification of *Candida auris*. 2019. Available at: www.cdc.gov/fungal/candida-auris/recommendations.html

درمان

عفونت‌های کاندیدا

عفونت جلدی مخاطی کاندیدا

درمان کاندیدیازیس جلدی مخاطی در جدول ۳-۲۱۶ خلاصه شده است.

کاندیدمی و موارد مشکوک به کاندیدیازیس منتشر از راه خون

تمام بیماران مبتلا به کاندیدمی با عوامل ضدقارچ سیستمیک درمان می‌شوند. درصد خاصی از بیماران، شامل تعداد زیادی از افرادی که دچار کاندیدمی ناشی از کاتتر داخل عروقی هستند، با احتمال بیشتر دارای کاندیدمی "خوش‌خیم" هستند تا انتشار به اندام‌های عمقی. با این وجود، چون راه مطمئنی برای افتراق کاندیدمی خوش‌خیم از عفونت ارگان‌های عمقی وجود ندارد، و چون داروهای ضدقارچ با سمیت کمتری نسبت به آمفوتریسین

تشخیص *C.auris* هستند. سایر پایگاه‌های داده مکمل MALDI-TOF مثل میکروب نت، که شامل سایر سویه‌های *C.auris* از چهار Clade فیلوژنیک (یعنی آسیای جنوبی، آسیای شرقی، آمریکای جنوبی و آفریقای جنوبی) هستند نیز برای تشخیص سویه‌های *C.auris* می‌توانند به کار روند. توالی‌بندی منطقه D1-D2 از 28S rDNA یا منطقه رونویسی داخلی (ITS) از rDNA نیز می‌تواند به درستی *C.auris* را شناسایی کند. اخیراً، تست تشخیصی آزمایشگاهی خودکار کیفی مولتی پلکس اسید نوکلئیک توسط GenMark به نام پانل BCID-FP^۱ توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده برای تست *C.auris* تأیید شده است. همچنین چند روش تشخیص بر پایه واکنش زنجیره پلیمرز گزارش شده‌اند که *C.auris* در نمونه‌های مختلف را تشخیص می‌دهند. جدول ۲-۲۱۶ قدم‌های معمول تصمیم‌گیری در تشخیص *C.auris* با استفاده از روش‌های مختلف را مطرح کرده است. یک نمونه مشکوک *C.auris* معمولاً به آزمایشگاه مرجع منطقه‌ای برای تست بیشتر و تأیید *C.auris* ارسال می‌شود.

1- ePlex Blood Culture Identification Fungal Pathogen

بیماری	درمان ترجیحی	درمان جایگزین
پوستی	آزول موضعی	نیستاتین موضعی
وولوواژینال	فلوکونازول خوراکی (۱۵۰ mg) یا کرم یا شیاف آزول	شیاف نیستاتین
برفک (دهانی)	قرص مکیدنی کلوتریمازول (troches)	نیستاتین، فلوکونازول
مری	قرص فلوکونازول (۲۰۰-۱۰۰ mg/d) یا محلول ایتراکونازول (۲۰۰ mg/d)	casprofungin, micafungin, یا آمفوتریسین B

B در دسترس هستند، درمان ضدقارچ برای کاندیدی، خواه دارای شواهد بالینی از گرفتاری اندام‌های عمقی باشند یا نه، به صورت یک استاندارد درآمده است. به علاوه چنانچه بیمار دارای کاتتر داخل عروقی باشد، بهتر است در صورت امکان آن را برداشت یا تعویض نمود.

داروهای مورد استفاده در درمان کاندیدی و کاندیدیازیس مشکوک به انتشار از راه خون در جدول ۴-۲۱۶ آمده است. انواع فرمولاسیون‌های چربی از آمفوتریسین B، سه اکینوکاندین^۱، آزول‌های فلوکونازول و وریکونازول^۲ و در برخی موارد، تری آزول‌های جدیدتر - پوساکونازول و ایزاووکونازول - مورد استفاده قرار می‌گیرند؛ هیچکدام از داروها در یک دسته‌ی خاص نسبت به سایر داروها، برتری قابل توجهی ندارند. اکثر مراکز انتخاب دارو از یک دسته را براساس ملاحظات اپیدمیولوژی میکروبی خاص خودشان، به حداقل رساندن سمیت دارو، و ملاحظات هزینه‌ای، انجام می‌دهند. در حال حاضر اکینوکاندین انتخاب اول درمان در صورت وجود نگرانی در مورد مقاومت که تقریباً در تمام بیمارستان‌ها وجود خواهد داشت، در نظر گرفته می‌شود. درمان با اکینوکاندین تا زمانی که حساسیت یا نوع گونه مشخص شود ادامه می‌یابد. در بیماران پایدار، بسیاری مراکز در صورتی که سویه حساس تشخیص داده شود و شواهدی از انتشار خونی وجود نداشته باشد، دارو را به فلوکونازول تغییر می‌دهند. در بیمارانی که وضعیت پایدار از نظر همودینامیکی ندارند یا نوتروپنیک هستند، بهتر است درمان اولیه با داروهای وسیع‌الطیف صورت گیرد. این داروها عبارت‌اند از پلی‌ان‌ها^۳، اکینوکاندین‌ها یا آزول‌های نسل جدید نظیر وریکونازول. زمانی که پاسخ بالینی ارزیابی شد و عامل اختصاصی پاتوژن شناسایی گردید، می‌توان درمان را متناسب با عامل ایجادکننده، تغییر داد. در حال حاضر بخش عمده‌ی موارد *C. albicans* به فلوکونازول حساس هستند. موارد *C. glabrata* و *C. krusei* از حساسیت

کمتری نسبت به فلوکونازول برخوردار هستند و به پلی‌ان‌ها و اکینوکاندین‌ها حساسیت بیشتری دارند. *C. parapsilosis* در آزمایشگاه حساسیت کمتری به اکینوکاندین‌ها دارد، مع‌الوصف این یافته معنی‌دار در نظر گرفته نمی‌شود. پوساکونازول برای پیش‌گیری، شامل کاندیدا، در بیماران دارای نوتروپنی تأیید شده است. ایتراکونازول ندرتاً برای کاندیدا استفاده می‌شود و ایزاووکونازول تاکنون برای این اندیکاسیون تأیید نشده است.

مقاومت به داروی ضد قارچی یکی از شاخصه‌های عفونت‌های *C. auris* است. برخی سویه‌های *C. auris* مقاومت چند دارویی با غلظت‌های مهاره‌ی حداقلی (MIC) افزایش یافته به تمامی سه کلاس اصلی ضد قارچی - آزول‌ها، اکینوکاندین‌ها و پلی‌ان‌ها - دارند که منجر به گزینه‌های درمانی محدود می‌شود. یک مطالعه اخیر CDC، مقاومت ضد قارچی در سویه‌های *C. auris* بدست آمده از ۵۴ بیمار در هند، پاکستان، افریقای جنوبی و ونزوئلا را گزارش کرد: ۹۳٪ مقاوم به فلوکونازول، ۳۵٪ مقاوم به آمفوتریسین B و ۷٪ مقاوم به اکینوکاندین بودند؛ ۴۱٪ از سویه‌های تست شده به دو کلاس ضد قارچی مقاوم بودند و به صورت نگران‌کننده‌ای، ۴٪ از سویه‌های تست شده به هر سه کلاس داروهای ضد قارچی مقاوم بودند. تقریباً تمام سویه‌های *C. auris* که تشخیص داده شده بودند، MIC‌های بالایی برای فلوکونازول با حساسیت‌های متغیر به سایرتری‌آزول‌ها داشتند (جدول ۵-۲۱۶) که با جهش‌هایی در دمیتلاز لانوسترول کدگذاری شده با ERG11 و/یا بیان بیش از حد پمپ‌های ناقل/جریان دارویی مرتبط بود.

به دلیل میزان بالای مقاومت به آزول در بین سویه‌های *C. auris*، استفاده از اکینوکاندین‌ها به عنوان درمان خط اول برای عفونت *C. auris* توصیه شده است. در عوض، CDC استفاده از

1- echinocandins

2- voriconazole

3- polyenes

جدول ۴-۲۱۶. داروهای در دسترس برای درمان کاندیدیازیس منتشر

دارو	راه تجویز	دوز ^a	توضیحات
آمفوتریسین B داکسی کولات	فقط IV	۰/۵-۱ mg/kg روزانه	قابل جایگزینی با فرمولاسیون های چربی.
فرمولاسیون های چربی آمفوتریسین B			به عنوان درمان اولیه مورد تأیید FDA امریکا نیست اما به علت سمیت کمتر نسبت به آمفوتریسین B داکسی کولات به طور شایع استفاده می شود
لیبوزومی (Abelcet, AmBisome)	فقط IV	۳-۵ mg/kg روزانه	
کمپلکس چربی (ABLC)	فقط IV		
پراکندگی کولوئیدی (ABCD)	فقط IV	۳-۵ mg/kg روزانه	با واکنش های فراوان حین تزریق، مرتبط است.
آزول ها ^b			
پوساکونازول	IV و خوراکی	۳۰۰ mg/d (وریدی) ۲۰۰ mg/d (خوراکی)	تأیید شده برای پروفیلاکسی
فلوکونازول	IV و خوراکی	۴۰۰ mg روزانه	بیشتر استفاده می شود
ووریکونازول	IV و خوراکی	۴۰۰ mg روزانه	تداخلات داویی فراوان، مورد تأیید برای کاندیدی در بیماران غیرنوتروپنیک
اکینوکاندین ها			طیف وسیع علیه گونه های کاندیدا؛ مورد تأیید برای کاندیدیازیس منتشر؛ نسبت به فرمولاسیون های آمفوتریسین B سمیت کمتری دارد.
caspofungin	فقط IV	۵۰ mg روزانه	
Anidulafungin	فقط IV	۱۰۰ mg روزانه	
Micafungin	فقط IV	۱۰۰ mg روزانه	

a. برای دوز بارگیری و تنظیمات در نارسایی کلیه به راهنمایی عملکرد طبی برای اداره کاندیدیازیس: بروزرسانی ۲۰۱۶ توسط انجمن بیماری های عفونی آمریکا رجوع کنید. بیماری های عفونی بالینی، 62:e1، 2016. طول دوره درمان توصیه شده، تا ۲ هفته پس از آخرین کشت خون مثبت و بهبود علائم و نشانه های عفونت است.

b. با وجود آن که کتوکونازول در درمان کاندیدیازیس منتشر مورد تأیید می باشد، با داروهای جدیدی که در جدول آمده است جایگزین شده است. پوساکونازول برای پیشگیری در بیماران نوتروپنیک و برای کاندیدیازیس اوروفارنژیال تأیید شده است.

اختصارات: FDA: US. Food and Drug Administration

داروهای ضد قارچی برای درمان کلونیزاسیون C.auris در غیاب عفونت تهاجمی یا عفونت در خون، را منع می کند. سابقه مسافرت یا سکونت در مرکز مراقبت سلامت یا مراکز پرستاری با همه گیری شناخته شده عفونت C.auris و همچنین داده های

جدول ۵-۲۱۶. MICs معمول داروهای ضد قارچ در دسترس برای *C.auris*

DRUG	TENTATIVE RESISTANCE BREAKPOINTS*	MIC RANGE, $\mu\text{g/mL}$		
		MIC	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Amphotericin B	≥ 2	0.06-8	0.5-1	2-4
Fluconazole	≥ 32	0.12- ≥ 64	≥ 64	≥ 64
Itraconazole	N/A	0.032-2	0.06-0.5	0.25-1
Voriconazole	N/A	0.032-16	0.5-2	2-8
Posaconazole	N/A	0.015-16	0.016-0.5	0.125-2
Isavuconazole	N/A	0.015-4	0.125-0.25	0.5-2
Caspofungin	≥ 2	0.03-16	0.25-1	1-2
Anidulafungin	≥ 4	0.015-16	0.125-0.5	0.5-1
Micafungin	≥ 4	0.015-8	0.125-0.25	0.25-2

*Tentative resistance breakpoints per CDC (www.cdc.gov/fungal/candida-auris/c-auris-antifungal.html).

Abbreviations: MIC, minimum inhibitory concentration; N/A, not available.

Source: Adapted from CDC: Antifungal Susceptibility Testing and Interpretation. 2019. Available at: www.cdc.gov/fungal/candida-auris/c-auris-antifungal.html

مشابه کاندیدیازیس منتشر است. اهمیت یافت شدن کاندیدا از درن‌های شکمی در بیماران جراحی شده مشخص نیست، اما مجدداً آستانه درمان پایین است، زیرا اکثر بیماران گرفتار، عوامل مستعد کننده برای کاندیدیازیس منتشر را دارا هستند. به علاوه، تشخیص کاندیدیاز داخل شکمی به گونه‌ای قابل توجه افزایش یافته است.

در آندوکاردیت کاندیدایی، درمان مناسب برداشتن دریچه‌ی عفونی و درمان درازمدت ضدقارچ است. با وجود آن که مطالعات قطعی وجود ندارد، بیماران معمولاً با یک داروی ضدقارچ سیستمیک به مدت هفته‌ها درمان شده (جدول ۴-۲۱۶) و سپس درمان سرکوب کننده مزمن با یک آزول خوراکی (معمولاً فلوکونازول به میزان ۸۰۰-۴۰۰ mg/d به مدت ماه‌ها یا سال‌ها (و گاهی نامحدود) ادامه می‌یابد.

اندوفتالمیت کاندیدایی با منشأ خونی مشکل خاصی است که نیاز به مشاوره‌ی چشم پزشکی دارد. در ضایعاتی که پیشروی می‌کنند یا ماکولا را با خطر مواجه می‌سازند، یک پلی‌ان وریدی همراه با فلویتوزین (۲۵ mg/kg) چهار بار در روز) درمان انتخابی است، اما تا به حال مطالعات قیاسی با سایر رژیم‌ها گزارش نشده‌اند. با افزایش اطلاعات در مورد تری‌آزول‌های جدیدتر (مثل وریکونازول) و اکینوکاندین‌ها، استراتژی‌های جدید مشتمل بر این داروها در حال شکل‌گیری است، اگرچه توجه به این نکته مهم است که اکینوکاندین‌ها نفوذ پایین‌تری به بافت چشمی

حساسیت دارویی سویه‌های تشخیص داده شده، به عنوان راهنمایی برای انتخاب مؤثر درمان عفونت‌های تهاجمی و عفونت جریان خون عمل می‌کند. می‌دانیم که *C.auris* حین درمان دچار مقاومت آنتی‌بیوتیکی می‌شود. بنابراین، ظهور مقاومت ضد قارچی باید به دقت با کشت‌های پیگیری و تکرار تست حساسیت مانیتور شود. نظارت آنتی‌بیوتیکی باید برای کاهش خطر ایجاد مقاومت دارویی اجرا گردد. بیماران ممکن است با *C.auris* حین یا بعد از درمان موفق عفونت تهاجمی *C.auris* کلونیزه باقی بمانند. بنابراین اقدامات کنترل عفونت باید در سراسر اقدامات مراقبتی بیمار اجرا گردند. جدول ۲۱۶۶ دوزهای اکینوکاندین توصیه شده توسط CDC برای درمان اولیه ضد قارچی عفونت‌های *C.auris* را مطرح کرده است.

در موارد مقاومت اکینوکاندین، آمفوتریسین B لیپوزومال (۵ mg/kg/d) می‌تواند در نظر گرفته شود. برای نوزادان و شیرخواران (کمتر از ۲ ماه سن)، درمان آمفوتریسین B داکسی کولات (۱ mg/kg/d) می‌تواند آغاز گردد. در صورت شکست این درمان، آمفوتریسین B لیپوزومال (۵ mg/kg/d) می‌تواند تجویز شود. در موارد خیلی شدید اگر تمام اقدامات درمانی شکست بخورند، براساس توصیه‌های CDC می‌توان اکینوکاندین‌ها را تجویز کرد (جدول ۲۱۶۶). سایر ملاحظات در مورد مدیریت عفونت *C.auris* از طریق گایدلاین اقدام بالینی انجمن بیماری‌های عفونی آمریکا (IDSA) ۲۰۱۶ برای مدیریت کاندیدیازیس قابل ارجاع هستند.

برخی موارد در درمان عفونت‌های اختصاصی کاندیدا عمومیت دارد. کشف کاندیدا در خلط تقریباً هیچگاه بیانگر کاندیدیازیس ریوی زمینه‌ای نیست و به تنهایی توجیه کننده‌ی درمان ضدقارچ نمی‌باشد. همین طور وجود کاندیدا در ادرار بیماری که دارای سوند در مثانه است، ممکن است تنها ناشی از کلونیزاسیون باشد نه عفونت کلیه یا مثانه؛ با این وجود آستانه شروع درمان سیستمیک در بیماران بدحال از این گروه پایین‌تر است، زیرا نمی‌توان کلونیزاسیون را از عفونت مجاری ادراری فوقانی یا تحتانی افتراق داد. اگر مورد جداسازی شده *C.albicans* باشد، بیشتر پزشکان فلوکونازول خوراکی را به شستشوی مثانه با آمفوتریسین B که در گذشته بطور شایع استفاده می‌شد، ترجیح می‌دهند. استفاده از Caspofungin موفقیت‌آمیز بوده است. اکینوکاندین‌ها اگرچه به میزان بسیار کمی در ادرار دفع می‌شوند، گزینه دیگری در درمان، به خصوص در درمان گونه‌های non-albicans هستند. دوزها و طول دوره درمان

جدول ۶-۲۱۶. لیست CDC های توصیه شده
اگنوکاندین برای درمان *C. auris* عفونت

DRUG	ADULTS	CHILDREN (≥2 MONTHS)	INFANTS (<2 MONTHS)
Caspofungin	Loading dose 70 mg IV, then 50 mg IV daily	Loading dose 70 mg/m ² per day IV, then 50 mg/m ² per day IV	25 mg/m ² per day IV
Anidulafungin	Loading dose 200 mg IV, then 100 mg IV daily	Not approved for use in children	Not approved for use in children
Micafungin	100 mg IV daily	2 mg/kg per day IV with option to increase to 4 mg/ kg per day IV in children 40 kg	10 mg/kg per day IV

Source: Adapted from CDC: Treatment and Management of Infections and Colonization. 2019

Available at: www.cdc.gov/fungal/candida-aureus/c-aureus-treatment.html

کاندیدیازیس

ایتراکونازول (۲۰۰ mg/d) استفاده کرده‌اند. Posaconazole (۲۰۰ mg) سه بار در روز) توسط FDA آمریکا جهت پیشگیری در بیماران نوتروپنیک تأیید شده و محبوبیت آن رو به افزایش است. و ممکن است جایگزین فلوکونازول شود.

گاهی اوقات پیشگیری در بیماران جراحی که در معرض خطر بالایی برای کاندیدیازیس هستند، انجام می‌شود. استفاده وسیع از پروفیلاکسی برای تقریباً تمام بیماران در بخش‌های جراحی عمومی یا مراقبت‌های ویژه پزشکی به سه دلیل کاربرد ندارد (و نباید داشته باشد): (۱) میزان بروز کاندیدیازیس منتشر نسبتاً پایین است، (۲) نسبت هزینه - فایده کمتر از حد مطلوب است، (۳) افزایش مقاومت با پروفیلاکسی وسیع یک نگرانی معقول است.

پروفیلاکسی در کاندیدیازیس اوروفارنژیال یا ازوفازیال در بیماران مبتلا به عفونت HIV توصیه نمی‌شود، مگر آن که عود مکرر وجود داشته باشد.

■ برای مطالعه بیشتر

LIONAKIS MS, EDWARDS JE JR: Candida species, in Mandell, Douglas, s Principles of Infectious Diseases, 9th ed. JE Bennett et al (eds). Philadelphia, Elsevier, 2020, pp 3087-3102.

PAPPAS PG et al: Invasive candidiasis. Nat Rev Dis Primers 62:e1, 2018.

1- partial vitrectomy

2- allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

دارند. تصمیم به انجام ویتروکتومی جزئی^۱ از اهمیت بالایی برخوردار است. با این شیوه عفونت برداشته می‌شود و می‌تواند سبب حفظ بینایی شود. در غیر این صورت بینایی به علت ایجاد اسکار در زجاجیه ممکن است از بین برود. تمام بیماران مبتلا به کاندیدی می‌باید به دلیل بالابودن نسبی شیوع این عارضه چشمی (تا ۲۰-۱۵٪ در برخی سری‌های موردی)، مورد معاینه‌ی چشم‌پزشکی قرار گیرند. این معاینه نه تنها می‌تواند ضایعه‌ی چشمی را در مراحل اولیه تشخیص دهد، بلکه افزون بر آن، از این لحاظ که این ضایعه با احتمال حدود ۹۰٪ با آبسه‌های ارگان‌های عمقی همراه است، از اهمیت زیادی برخوردار است. این یافته طول درمان کاندیدی را از مدت توصیه شده که تا ۲ هفته پس از آخرین کشت مثبت خون است، افزایش می‌دهد. درمان پیشنهادی برای مننژیت کاندیدیایی از یک پلی‌ان (جدول ۴-۲۱۶) به علاوه فلوکسیتوزین (۲۵ mg/kg) چهار بار در روز) تشکیل شده است، هر چند اطلاعات در این مورد کم است. ایجاد مننژو انسفالیت کاندیدا در فردی که در غیر این صورت دارای ایمنی سالمی می‌باشد باید شک به کمبود مولکول آداپتور گیرنده لکتین نوع C (CARDa) را بالا برده و باید سریعاً تست ژنتیکی جهت رد این اختلال تک ژنی انجام گیرد. برای درمان موفق در وسایل پروتز آلوده به کاندیدا (مانند مفاصل مصنوعی) تقریباً همیشه به برداشتن پروتز آلوده و متعاقباً تجویز درازمدت داروی ضدقارچ برپایه حساسیت عامل جداسازی شده و تجویز منطقی آن نیاز است.

■ پیشگیری

استفاده از داروهای ضدقارچ در پیشگیری از عفونت‌های کاندیدیایی مورد اختلاف نظر است، اما برخی اصول عمومی پدیدار شده است. اکثر مراکز فلوکونازول پروفیلاکتیک (۴۰۰ mg/d) را در گیرندگان پیوند آلوژنیک سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک^۲ تجویز می‌کنند. گیرندگان پیوند کبد که در معرض خطر بالا هستند نیز، در اکثر مراکز پروفیلاکسی با فلوکونازول دریافت می‌کنند. انجام پروفیلاکسی در بیماران نوتروپنیک در مراکز مختلف مورد اختلاف است؛ بیشتر مراکزی که پروفیلاکسی را در این قشر بیماران اعمال می‌کنند، از فلوکونازول (۴۰۰-۲۰۰ mg/d)، یا آمفوتریسین B فرمولاسیون چربی (AmBisome, ۱-۲ mg/d) استفاده می‌کنند. Caspofungin (۵۰ mg/d) نیز توصیه شده است. بعضی مراکز از سوسپانسیون

PROCTOR DM et al: Integrated genomic, epidemiologic investigation of *Candida auris* skin colonization in a skilled nursing facility. *Nature Medicine* 27:1401, 2021.

TSIAI SV et al: Burden of candidemia in the United States, 2017. *Clin Infect Dis* 71:e449, 2020.



۲۱۷ آسپرژیلوزیس

David W. Denning

عقونتهای قارچی

آسپرژیلوزیس واژه کلی برای شرح تمام موارد بیماری ایجاد شده توسط هر یک از تقریباً ۵۰ گونه بیماری‌زا و حساسیت‌زای آسپرژیلوس است. تنها گونه‌هایی که در دمای ۳۷°C رشد می‌کنند، می‌توانند عفونت مهاجم ایجاد کنند، هر چند برخی گونه‌ها بدون داشتن این توانایی می‌توانند سندرم‌های آلرژیک ایجاد نمایند. هرگونه پاتوژن رایج در واقع مجموعه‌ای از گونه‌های بسیاری است (بسیاری از آنها کریپتیک هستند) اما برای ساده‌سازی در اینجا به عنوان یک گونه به آن اشاره می‌شود. *A. fumigatus* مسئول ایجاد بیماری در اکثر موارد آسپرژیلوزیس مهاجم، تقریباً همه موارد آسپرژیلوزیس مزمن و اکثر سندرم‌های آلرژیک است. *A. flavus* در بعضی بیمارستان‌ها شایع‌تر بوده و بخش بزرگتری از موارد عفونت سینوس و عفونت جلدی و کراتیت را نسبت به *A. fumigatus* ایجاد می‌کند. *A. niger* می‌تواند عفونت مهاجم ایجاد کند، اما اغلب در مجاری تنفسی کلونیزه شده و اوتیت خارجی ایجاد می‌کند. *A. terreus* فقط بیماری مهاجم، معمولاً با پیش‌آگهی بد تولید می‌کند. *A. nidulans* گاهی اوقات باعث عفونت مهاجم، عمدتاً در بیمارانی که بیماری گرانولوماتوز مزمن (CGD) دارند، می‌شود.

■ اپیدمیولوژی و اکولوژی

آسپرژیلوس توزیع گسترده در سراسر جهان دارد و به طور شایع در مواد گیاهی در حال فساد (یعنی کمپوست) و بستر زمین رشد می‌کند. این کپک هیالینی (فاقد رنگدانه) و دیواره‌دار است، شاخه شاخه می‌شود و تعداد زیادی کونیدی (هاگ) بر روی ساقه‌هایی که از سطح رشد میسلیمی بالا می‌آیند، تولید می‌کند. آسپرژیلوس‌ها در هوای خانه و بیرون، روی سطوح، و آب‌های منابع سطحی یافت می‌شوند. میزان تماس روزانه از چند تا میلیون‌ها کونیدی متغیر است؛ میزان بالای کونیدی‌ها در انبار

علوفه و محیط‌هایی که غبار زیاد دارند، دیده می‌شود. میزان مورد نیاز برای تلقیح شدن مشخص نیست؛ اما تماس‌های شدید (مانند کارهای ساختمانی، حمل گاه و یونجه کپک‌دار یا در حال فساد) برای ایجاد بیماری - آسپرژیلوزیس ریوی حاد اکتسابی از جامعه - در افراد سالم با ایمنی طبیعی، ضروری است. سندرم‌های آلرژیک بر اثر تماس مداوم با آنتی‌ژن ناشی از کلونیزاسیون سینوس‌ها یا مجاری هوایی یا عفونت ناخن، ممکن است تشدید شود. تصفیه کارآمد هوا از نظر ذرات^۱ (HEPA) معمولاً در مقابل عفونت اثر محافظتی دارد؛ بنابراین باید فیلترهای HEPA در اتاق‌های عمل و محیط‌های بیمارستانی که بیماران در معرض خطر بالا را در خود جای می‌دهد، نصب شود و از نظر کفایت مورد پایش قرار گیرد.

دوره‌ی نهفتگی در آسپرژیلوزیس مهاجم پس از تماس خیلی متغیر است و در موارد ثبت شده از ۲ روز تا ۹۰ روز گزارش شده است. بنابراین اکتساب یک سویه آلوده‌کننده از طریق جامعه اغلب بصورت آلودگی مهاجم در طول مدت بستری در بیمارستان نمایان می‌شود، البته آلودگی بیمارستانی نیز شایع است. همه‌گیری‌ها معمولاً بطور مستقیم با آلودگی منبع هوا یا ساخت و ساز در بیمارستان ارتباط دارد.

بروز و شیوع جهانی آسپرژیلوزیس تخمین زده شده است (جدول ۱-۲۱۷). فراوانی تظاهرات مختلف آسپرژیلوزیس به میزان قابل ملاحظه‌ای با تغییر مکان جغرافیایی، تغییر می‌کند؛ به عنوان مثال، سینوزیت گرانولوماتوز مزمن خارج از هند و خاورمیانه نادر است، و کراتیت قارچی (مایکوتیک) به طور خاص در نپال، میانمار، بوتان و هند شایع است اما در همه‌ی جهان رخ می‌دهد. آسپرژیلوزیس مزمن ریوی پس از سل ریوی، در حدود ۱۳-۶٪ موارد درمان شده رخ می‌دهد و سل ریوی به صورت اسمیر منفی یا تشخیص سل به صورت بالینی^۲ را تقلید می‌کند. اونیکومایکوز آسپرژیلوس (مخصوصاً در ناخن‌های پا) در کمتر از ۱٪ و تا ۳۵٪ موارد اونیکومایکوزیس گزارش شده است و در دیابتی‌ها شایع‌تر است.

■ عوامل خطر و بیماری‌زایی

عوامل خطر اصلی در آسپرژیلوزیس مهاجم، نوتروپنی شدید، استفاده از گلوکوکورتیکوئید و بیماری تنفسی زمینه‌ای هستند؛ این خطر با افزایش مدت این موارد افزایش پیدا می‌کند. مقادیر

1- high-efficiency particulate air (HEPA) filtration

احتمالاً در خطر آسپرژیلوزیس نیستند. به نظر می‌رسد واریانت‌های ژنی مختلفی برای حساس بودن به هر شکل آسپرژیلوزیس لازم است.

■ خصوصیات بالینی و رویکرد به بیمار

(جدول ۲-۲۱۷)

آسپرژیلوزیس ریوی مهاجم هم فراوانی بیماری مهاجم و هم سرعت پیشرفت آن با افزایش میزان اختلال ایمنی، افزایش می‌یابد. آسپرژیلوزیس مهاجم بطور قراردادی به اشکال حاد و تحت حاد تقسیم می‌شود که به ترتیب دوره‌های کمتر یا مساوی از ۱ ماه و ۳-۱ ماه دارند. در بیش از ۸۰٪ موارد آسپرژیلوزیس مهاجم ریه‌ها گرفتار می‌شوند و اغلب اکتسابی از جامعه هستند. شایع‌ترین علائم بالینی عبارت‌اند از: فقدان هرگونه علامت، تب، سرفه (گاهی خلط دار)، احساس ناراحتی غیراختصاصی قفسه سینه، هموپتیزی جزئی، و تنگی نفس. با وجود آن که تب اغلب به گلوکوکورتيكوئید پاسخ می‌دهد، بیماری پیشرفت می‌کند. در بیماران ونتیله، غربالگری از نظر آنتی‌ژن آسپرژیلوس بر روی مایع لاواژ تراکئوبرونشیا برای تشخیص لازم است، چون رادیولوژی متمایز نیست. کلیدهای تشخیص زودرس در بیمار در معرض خطر عبارت‌اند از: ظن بالا، غربالگری از نظر آنتی‌ژن‌های در گردش (در لوسمی)، و CT فوری از قفسه سینه. آسپرژیلوزیس مهاجم یکی از شایع‌ترین خطاهای تشخیصی است که با کالبدشکافی مشخص می‌شود.

سینوزیت مهاجم سینوس‌ها در ۱۰-۵٪ موارد آسپرژیلوزیس مهاجم، به ویژه در بیماران مبتلا به لوسمی و دریافت‌کنندگان پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز، گرفتار می‌شوند. علاوه بر تب، شایع‌ترین خصوصیات عبارت‌اند از: ناراحتی در بینی یا صورت، بسته شدن بینی، و ترشحات بینی (گاهی خونی). در معاینه اندوسکوپی فضای داخلی بینی، بافت رنگ‌پریده، تیره یا نکروتیک مانند در هر سو دیده می‌شود. انجام CT یا MRI از سینوس‌ها ضروری است، اما نمی‌تواند سینوزیت آسپرژیلوسی مهاجم را از سینوزیت آلرژیک یا باکتریال موجود از قبل، در مراحل اولیه بیماری تشخیص دهد.

بالا تر گلوکوکورتيكوئید هم خطر ابتلا به آسپرژیلوزیس مهاجم را افزایش می‌دهد و هم مرگ ناشی از عفونت را بیشتر می‌کند. اختلال عملکرد نوتروفیل‌ها و / یا فاگوسیت‌ها نیز عامل خطر مهمی به شمار می‌رود. این مطلب را از افزایش آسپرژیلوزیس در بیماری گرانولوماتوز مزمن، عفونت پیشرفته HIV، و عود لوسمی می‌توان فهمید. آسپرژیلوزیس مهاجم (در صورتی که فعالانه جستجو شود) در واحدهای مراقبت ویژه پزشکی (۲۵٪)، افراد با آنفلوآنزای شدید (۸۲۵٪)، COVID-19 شدید (۱۳٪) و بیماران در بیمارستان با بیماری ریوی انسدادی مزمن (COPD)؛ (۱۳.۳٪) به طور فزاینده‌ای تشخیص داده می‌شود. درمان با اکیس‌ناسیون غشای خارج بدنی یک عامل خطر است. سرکوب موقت پاسخ‌های حفاظتی در اثر کاربرد گلوکوکورتيكوئید یا سندرم پاسخ ضد التهابی جبرانی یک عامل خطر مهم می‌باشد. بسیاری از بیماران بعضی از شواهد بیماری ریوی قبلی (معمولاً سابقه‌ی پنومونی یا بیماری انسدادی مزمن ریه) را دارند. بسیاری از داروهای جدید تعدیل‌کننده ایمنی مثل اینفلکسیماب و ایبروتینیب، همانند بیماری کبدی شدید و سطوح بالای آهن ذخیره شده در مغز استخوان، خطر آسپرژیلوزیس مهاجم را افزایش می‌دهد.

بیماران مبتلا به آسپرژیلوزیس ریوی مزمن طیف وسیعی از بیماری‌های زمینه‌ای ریوی، شامل سل و پنوموتوراکس قبلی یا بیماری انسداد مزمن ریوی دارند. این بیماران واضحاً دارای ایمنی سالم هستند ولی نقایص کشنده طبیعی و / یا نقص تولید اینترلوکین ۱۲ یا گاما اینترفرون شایع می‌باشند. پاسخ ایمنی التهابی آنها (شبه TH1) کمتر از حد بهینه است و التهاب پایدار معمول است. گلوکوکورتيكوئیدها روند بیماری را شتاب می‌دهند. آسپرژیلوزیس برونکوپولمونری آلرژیک^۱ (ABPA) معمولاً آسم و سیستمیک فیبروزیس را عارضه‌دار می‌کند. ارتباط‌های ژنتیکی بسیاری مبین اساس ژنتیکی قوی در تشکیل پاسخ شبه TH2 و "آلرژیک" به *A. fumigatus* هستند. قابل ذکر است که، درمان گلوکوکورتيكوئیدی با دوز بالا در تشدید ABPA، تقریباً هیچگاه باعث آسپرژیلوزیس مهاجم نمی‌شود. حساس شدن به عوامل قارچی، و خصوصاً آسپرژیلوس، خصوصاً در افراد با آسم با کنترل ضعیف شایع هستند. تشدیدهای COPD به حساس شدن به آسپرژیلوس مرتبط است. اکثر بیماران مبتلا به برونشیت آسپرژیلوس، با یا بدون سیستمیک فیبروزیس، برونشکتازی دارند.

ویژگی‌های ژنتیکی مختلفی با آسپرژیلوزیس آلرژیک، مهاجم و مزمن همراهی دارد؛ اکثریت مردم



جدول ۱-۲۱۷. فراوانی بیماری و حساسیت تشخیصی تظاهرات مختلف اسپرژیلوزیس

نوع بیماری			
پاراستر	مهاجم	مزمن	الریژیک
بروز در ^a ۱۰۰,۰۰۰	۰/۶-۱۶	حدود ۱۰/۴	b
شیوع در ^a ۱۰۰,۰۰۰	-	۱/۴-۱۲۶	c۲۸۶
بار جهانی ^a	~۸۵۰/۰۰۰	~۳/۰۰۰/۰۰۰	~۱۰,۰۰۰,۰۰۰
نرخ مرگ و میر بدون درمان	~۱۰۰٪	~۵۰٪	<۱٪
حساسیت تشخیصی تنفسی ^d			
کشت ^e	✓	✓-✓✓e	✓-✓✓e
میکروسکوپی	✓	✓	?
آنتی ژن	✓✓✓	✓✓	✓✓✓
PCR بی‌درنگ	✓✓	✓✓	✓✓
(real-time)			
حساسیت تشخیصی خون ^d			
کشت	x	x	x
آنتی ژن	✓✓	✓	x
D-β گلوکان	✓✓	✓	?
PCR بی‌درنگ	✓✓	x	x
آنتی بادی IgG	✓	✓✓✓	✓✓✓
آنتی بادی IgE	x	✓✓	✓✓✓✓

a. <http://www.gaffi.org/roadmap/>

b. بیماری قارچی آلرژی می‌تواند در هر سنی ایجاد شود، معمولاً در بزرگسالی رخ می‌دهد؛ فراوانی سالانه رخداد آن ناشناخته است.

c. اسپرژیلوزیس آلرژی روی - برونشی و آسم شدید با حساسیت زایی قارچی

d. کلید حساسیت: ۱ تیک = محدود (مطابق متن، ۳۰-۱۰٪ برای کشت)، ۲ تیک = بالاتر؛ ۳ تیک مساوی یا بیشتر از ۸۰٪ و ۴ تیک = حدود ۹۵٪.

e. کشت قارچی با حجم بالا حساسیت را به همان سطح مشابه PCR بالا می‌برد.

نفس مشخص یا دفع خلط غلیظ در سرفه هستند، ویژگی‌های مشخصه برونشیت اسپرژیلوس می‌باشند. بیماران نقص ایمنی واضحی ندارند و معمولاً دارای برونشکتازی یا سیستیک فیبروزیس هستند. گاهی بیماران با نارسایی تنفسی به علت انسداد راه هوایی با موکوس مراجعه می‌کنند. برونشیت باکتریال همزمان رایج است. تشخیص با شناسایی مکرر اسپرژیلوس در مجاری تنفسی با میکروسکوپ، کشت یا PCR داده می‌شود. IgG اسپرژیلوس معمولاً قابل شناسایی است.

اسپرژیلوزیس منتشر اسپرژیلوس در بیمارانی که شدیدترین اختلال ایمنی را دارند، از ریه‌ها به ارگان‌های متعدد انتشار می‌یابد (اکثراً به مغز و همچنین به پوست، تیروئید،

تراکئوبرونشیت گاهی فقط راه‌های هوایی توسط اسپرژیلوس آلوده می‌شوند. طیف علایم که در برونکوسکوپ دیده می‌شود از برونشیت حاد یا مزمن تا تراکئوبرونشیت سودوممبرانو یا اولسراتیو متغیر است. این علایم به طور خاص بیشتر در افرادی که پیوند ریه دریافت می‌کنند یا بیماران تحت تهویه مصنوعی دیده می‌شود. انسداد با پلاک‌های موکوسی ممکن است رخ دهد و در بیماران با ضعف سیستم ایمنی اسپرژیلوزیس برونشیتال انسدادی و در سایر بیماران مثل افراد با ABPA، فشردگی مخاطی نامیده می‌شود.

برونشیت اسپرژیلوس عفونت‌های مکرر قفسه سینه که با آنتی‌بیوتیک تنها نسبتاً بهبود می‌یابند و همراه با تنگی

نوع بیماری				
عضو	تهاجمی (حاد و تحت حاد)	مزمن	سایروفیتی	الروژیک
ریه	تهاجم به رگ‌ها (در نوتروپنی)، غیرتهاجمی به رگ‌ها، گرانولوماتوز	حفره‌ای مزمن، فیبروزدهنده مزمن، برونشیت، ندول اسپرژیلوزیس	اسپرژیلوما (منفرد)؛ کلونیزاسیون در راه هوایی	آسم برونکوپولمونری الروژیک شدید همراه با حساسیت‌زایی قارچی، آلوسولیت الروژیک خارجی
سینوس	تهاجمی حاد	تهاجمی مزمن، گرانولوماتوی مزمن	توپ قارچی در فک فوقانی (ماگزایلا)	سینوزیت قارچی الروژیک، ریتوسینوزیت قارچی اتوزینوفیلیک
مغز	آبسه، انفارکتوس خونریزی‌دهنده، مننژیت	گرانولوماتوز، مننژیت	ندارد	ندارد
پوست	منتشر حاد، تهاجمی موضعی (تروما، سوختگی، در محل آنژیوکت)	اوتیت خارجی، کچلی ناخن	ندارد	ندارد
قلب	اندوکاردیت (روی دریچه طبیعی یا مصنوعی)، پریکاردیت	ندارد	ندارد	ندارد
چشم	کراتیت، اندوفتالمیت	ندارد	ندارد	شرح داده نشده

گلوکوکورتيكوئید متعاقب جراحی اعصاب، تشدید می‌یابد. تظاهرات آن ممکن است حاد یا تحت حاد باشد و شامل تغییرات خلق، علایم درگیری موضعی، تشنج و کاهش سطح هوشیاری است. MRI مفیدترین روش بررسی فوری است؛ CT-Scan ساده مغز معمولاً غیراختصاصی است و استفاده از ماده حاجب اغلب به دلیل عملکرد ضعیف کلیه‌ها در بیماران مبتلا کتراندیکه می‌باشد. اسپرژیلوزیس مغزی به طور نامتناسبی در افرادی که تحت درمان با ibrutinib هستند، شایع می‌باشد.

اندوکاردیت اکثر موارد اندوکاردیت اسپرژیلوزی را عفونت دریچه‌های مصنوعی قلب به دنبال آلودگی آن در حین جراحی تشکیل می‌دهد. بیماری در دریچه‌های طبیعی نیز گزارش شده است. این مورد به ویژه متعاقب عفونت منتشر و در معتادان تزریقی دیده می‌شود. شایعترین نمای بیماری را اندوکاردیت با کشت منفی همراه با وژتاسیون‌های بزرگ تشکیل

استخوان‌ها، کلیه‌ها، کبد، دستگاه گوارش، چشم‌ها [اندوفتالمیت] و دریچه‌های قلبی). به غیر از ضایعات پوستی، شایعترین تظاهرات بیماری، بدحالی تدریجی از لحاظ بالینی در طی ۱-۳ روز، توأم با تب خفیف و علائم سپسیس خفیف و ناهنجاری‌های متعدد غیراختصاصی در آزمایشات می‌باشد. در اکثر موارد، حداقل یک مورد لوکالیزاسیون قبل از فوت مشهود می‌باشد. کشت خون تقریباً همیشه منفی است.

اسپرژیلوزیس مغزی انتشار اسپرژیلوزیس به مغز از طریق خون یکی از عوارض وخیم اسپرژیلوزیس مهاجم است. ضایعات ممکن است منفرد یا متعدد باشند. انفارکتوس هموراژیک در بیماری حاد معمول است و آبسه مغزی شایع می‌باشد. تظاهرات نادرتر عبارت‌اند از: مننژیت، آنوریزم قارچی و گرانولوم مغزی (که تومور مغزی را تقلید می‌کند). انتشار موضعی از سینوس‌های مجامعه‌ای نیز روی می‌دهد. آلودگی پس از عمل جراحی به ندرت رخ می‌دهد که معمولاً به دنبال استفاده از

می‌دهد؛ در بعضی موارد آمبولکتومی^۱ تشخیص را مشخص می‌سازد.

آسپرژیلوزیس پوستی انتشار آسپرژیلوس گاهی اوقات به تظاهرات پوستی منجر می‌شود. در این شکل معمولاً نواحی اریتماتو یا بنفش‌رنگ غیرحساس وجود دارد که به سمت اسکار نکروتیک پیش می‌رود. تهاجم مستقیم به پوست در بیماران مبتلا به نوتروپنی در محل ورود آنژیوکت و در بیماران سوختگی روی می‌دهد. زخم‌های ناشی از جراحی، سوختگی و تروما ممکن است با آسپرژیلوس (به خصوص *A. flavus*) آلوده شوند.

آسپرژیلوزیس ریوی مزمن شاه علامت آسپرژیلوزیس ریوی حفره‌دار مزمن (شکل ۱-۲۱۷) یک یا چند حفره ریوی است که در طی ماه‌ها یا سال‌ها گسترش می‌یابد و با علائم ریوی و تظاهرات سیستمیک نظیر ضعف و کاهش وزن مرتبط است. آسپرژیلوزیس ریوی مزمن در ابتدا اغلب با سل اشتباه گرفته می‌شود و بیش از ۹۰٪ موارد آن در بیمارانی که مشکل ریوی پیشین (مانند سل، عفونت‌های مایکوباکتریایی آتیبیک، سارکوئیدوز، بیماری ریوی روماتوئید، پنوموتوراکس، بولا) یا جراحی پیشین ریه دارند، اتفاق می‌افتد. ظهور بیماری تدریجی است و تظاهرات سیستمیک (کاهش وزن، خستگی) آن ممکن است از علائم ریوی برجسته‌تر باشد. سطح داخلی نامنظم در حفره و دیواره‌های ضخیم معمول هستند و نشان‌دهنده فعالیت بیماری است. ماده نامنظم، سطح مایع و توپ قارچی به خوبی شکل گرفته در اقلیتی از حفره‌ها دیده می‌شود. حفره‌های متعدد شایع‌تر از حفره منفرد است و اکثر حفره‌ها در لوب‌های فوقانی هستند. ضخیم شدن پلور و ارتشاح‌های اطراف حفره معمول هستند و اگر توموگرافی گسیل پوزیترون به عنوان بخشی از بررسی انجام شود، بسیار واضح می‌باشند. آسپرژیلوزیس ریوی حفره‌دار مزمن معمولاً توسط آ. فلومیگاتوس ایجاد می‌شود، اما آ. نیجر مخصوصاً در بیماران دیابتی دیده شده و مانند گونه‌های دیگر، نادر است. IgG آنتی‌بادی مربوط به آسپرژیلوس در حدود ۹۰٪ بیماران مبتلا به آسپرژیلوزیس ریوی حفره‌دار مزمن دیده می‌شود. برخی بیماران دچار عفونت‌های همزمان (حتی بدون توپ قارچی) با مایکوباکتری‌های آتیبیک و/یا دیگر پاتوژن‌های باکتریال هستند. مهمترین عارضه، هموپتی‌تزی تهدید کننده حیات است که ممکن



شکل ۱-۲۱۷ تصویر CT اسکن قفسه‌سینه در بیمار مبتلا به آسپرژیلوزیس ریوی مزمن حفره‌دار دوطرفه درازمدت. وی سابقه قبلی چندین بار پنوموتوراکس دوطرفه داشت و مورد پلورودز دوطرفه قرار گرفت (۱۹۹۰). سپس در CT اسکن، بولا‌های متعدد مشخص شد و در کشت خلط *A. fumigatus* رشد کرد. آزمایش آنتی‌بادی آسپرژیلوس IgG سرمی در بیمار در ابتدا به طور ضعیف و بعداً به طور قوی مثبت شد. در این اسکن (۲۰۰۳) مخلوطی از حفره‌های با دیواره ضخیم و دیواره نازک در هر دو ریه (C) همراه با احتمالاً یک توپ قارچی (فلش مشکی) که به داخل حفره بزرگ در سمت راست بیمار (R) برآمدگی پیدا کرده است نشان داده شده است. همچنین ضخامت قابل توجه پلور بصورت دوطرفه مشهود است.

است علامت ظهور بیماری باشد. آسپرژیلوزیس ریوی حفره‌دار مزمن اگر درمان نشود، معمولاً (گاهی نسبتاً سریع) به سمت فیبروز یکطرفه یا فیبروز لوب فوقانی پیش می‌رود. این مورد که مربوط به مراحل انتهایی است، آسپرژیلوزیس ریوی مزمن فیروزدهنده^۲ (ریه تخریب شده) نامیده می‌شود.

آسپرژیلوما آسپرژیلوما (توپ قارچی) نشانه‌ی دیررس آسپرژیلوزیس ریوی مزمن حفره‌دار است اما برخی بیماران بدون علامت هستند. داخل حفره‌ی ریوی اجازه‌ی رشد و پوسته‌ریزی قارچ‌ها را می‌دهد و لایه‌ها توپ قارچی شکل می‌گیرد. علائم و نشانه‌های مرتبط با آسپرژیلوماهای منفرد (ساده) خفیف هستند و شامل سرفه (گاهی خلط‌دار)، هموپتی‌تزی، ویزینگ و ضعف

1- embolectomy

2- chronic fibrosing pulmonary aspergillosis

حذقه‌ای^۲ (کوری و پروپتوزیس) مشخصه بیماری است. تورم صورت، ترومبوز سینوس غاری، انسداد شریان کاروتید، حفره‌ی هیپوفیزی^۴ و تهاجم به مغز و قاعده جمجمه شرح داده شده‌اند. سینوزیت مزمن گرانولوماتوز ناشی از آسپرژیلوس به طور شایع‌تری در خاورمیانه و هند دیده می‌شود و اغلب توسط *A. flavus* ایجاد می‌گردد. این مورد معمولاً با تأخیر، و با تورم صورت و پروپتوزیس یکطرفه ظاهر می‌شود. واکنش گرانولوماتوز واضح از نظر بافت‌شناسی، این بیماری را از سینوزیت مزمن مهاجم که در آن نکروز بافتی توأم با ارتشاح خفیف سلول‌های مختلط معمول است، متمایز می‌کند. آنتی‌بادی‌های IgG ضد *A. flavus* معمولاً قابل شناسایی هستند.

آسپرژیلوزیس برونکوپولمونری آلرژیک (ABPA)

تقریباً در تمام موارد، ABPA مؤید واکنش ازدیاد حساسیت به *A. fumigatus* است؛ موارد نادری به علت سایر آسپرژیلوس‌ها و سایر قارچ‌ها رخ می‌دهند. ABPA به میزان تقریباً ۲/۵٪ در مبتلایان به آسم که به یک مرکز تخصصی ارجاع داده شده‌اند رخ می‌دهد، اگرچه ممکن است از ایالات متحده شیوع کمتری داشته باشد و در موارد مربوط به شبه قاره هند شایع‌تر باشد. در سیستمیک فیبروزیس، تا ۱۵٪ نوجوانان مبتلا هستند. دوره‌هایی از انسداد برونش با توده‌های موکوسی معمول می‌باشد که منجر به حملات سرفه، «پنومونی»، تراکم ریوی و تنگی نفس می‌شود. بسیاری از بیماران سرفه‌های همراه با توده‌های غلیظ خلط اغلب با رنگ قهوه‌ای را ذکر می‌کنند. معمولاً ائوزینوفیلی قبل از دریافت گلوکوکورتیکوئید سیستمیک ایجاد می‌شود. آزمایش تشخیصی اصلی عبارت است از: تشخیص IgE اختصاصی آسپرژیلوس (یا تست پوستی مثبت در پاسخ به عصاره *A. fumigatus*) همراه با افزایش سطح سرمی IgE تام (معمولاً بیش از ۱۰۰۰ IU/mL). وجود موکوس بسیار رقیق در راه‌های هوایی، کاملاً اختصاصی است. برونشکتازی مشخصه بیماری است، و در برخی بیماران مبتلا به آسپرژیلوزیس ریوی مزمن حفره‌دار ایجاد می‌شود.

آسم شدید همراه با حساسیت‌زایی قارچی

(SAFS)^۵ بسیاری از بالغین مبتلا به آسم شدید از معیارهای

خفیف می‌شود. علائم و نشانه‌های شدیدتر در آسپرژیلوزیس ریوی حفره‌دار مزمن دیده می‌شوند و بایستی درمان شوند. حدود ۱۰٪ توپ‌های قارچی خودبه‌خود از بین می‌روند (با آغاز سرفه) اما حفره همچنان ممکن است عفونی و بیمار علامت‌دار باشد.

ندول آسپرژیلوزیس یک شکل آسپرژیلوزیس ریوی مزمن که اخیراً شناخته شده است، ندول آسپرژیلوس است که ممکن است شبیه مراحل اولیه کارسینوم ریه باشد و حفره ایجاد کند. ندول‌ها ممکن است منفرد یا متعدد بوده و قطر ۵-۵۰ میلی‌متر داشته باشند. ضایعات توده‌ای بزرگتر ندرتاً دیده می‌شوند. ندول‌ها معمولاً در PET آشکار هستند. IgG آنتی‌بادی مربوط به آسپرژیلوس در حدود ۶۵٪ بیماران با ندول آسپرژیلوس قابل شناسایی هستند.

سینوزیت مزمن آسپرژیلوسی این موضوع سه مورد را دربر می‌گیرد: توپ قارچی سینوس، سینوزیت مهاجم مزمن و سینوزیت گرانولوماتوز مزمن. توپ قارچی سینوس محدود به سینوس فکی (ماکزیلاری) است (به جز موارد نادر درگیری سینوس اسفنوئید) که در آن حفره سینوس توسط یک توپ قارچی پر می‌شود. بیماری ماگزیلاری، با سابقه عصب‌کشی ریشه دندان در فک فوقانی و سینوزیت مزمن (باکتریایی) مرتبط است. در CT-Scan تا حدود ۹۰٪ ترقیق^۱ کانونی مربوط به سفت‌شدگی^۲ وجود دارد؛ در اسکن MRI سیگنال با وزن T2 کاهش می‌یابد، در حالی که این مورد در سینوزیت باکتریایی افزایش پیدا می‌کند. برداشتن توپ قارچی علاج‌بخش است. هیچ تهاجم بافتی از نظر بافت‌شناسی یا رادیولوژی قابل مشاهده نیست.

بالمکس سینوزیت مهاجم مزمن فرایندی با تخریب تدریجی است که بیشتر سینوس‌های استخوان پرویزنی (اتموئید) و پروانه‌ای (اسفنوئید) را مبتلا می‌کند. بیماران معمولاً و نه همیشه دچار درجاتی از اختلال ایمنی هستند (برای مثال در نتیجه‌ی دیابت یا عفونت HIV). در تصویربرداری از سینوس‌های مجامه‌ای کدورت یک یا چند سینوس، تخریب موضعی استخوان، و تهاجم به ساختارهای اطراف دیده می‌شود. تشخیص‌های افتراقی وسیع هستند، زیرا سایر انواع عفونت‌ها را دربر می‌گیرند. علاوه بر تاریخچه ترشح مزمن بینی و انسداد آن، کاهش حس بویایی و سردرد مداوم، یافته‌های معمول، مربوط به درگیری موضعی ساختمان‌های مهم هستند. سندرم رأس

1- Focal hyperattenuation 2- Concretion
3- Orbital apex syndrome 4- Pituitary fossa
5- Severe Asthma with Fungal Sensitization

کشت، میکروسکوپی، PCR جستجوی آنتی ژن و/یا هیستوپاتولوژی می‌توان تشخیص را تأیید کرد. با این وجود سریع بودن روند پیشرفت بیماری، امکان تشخیص بدون از دست دادن بیمار را مشکل می‌سازد، و برخی از روش‌های تهاجمی به دلیل وجود اختلال انعقادی، مشکلات تنفسی و سایر عوامل امکان‌پذیر نیست. در حال حاضر موارد بسیاری از اسپرژیلوزیس مهاجم از لحاظ بالینی مشخص نشده و تشخیص تنها پس از کالبدشکافی صورت می‌گیرد. در معاینه بافت‌شناسی در بافت‌های درگیر، یا انفارکتوس بافت توام با تهاجم هیف‌های قارچی متعدد به عروق خونی یا نکروز حاد، همراه با التهاب محدود و هیف‌های کمتر مشاهده می‌شود. هیف‌های اسپرژیلوس هیالینی، باریک و دیواره‌دار هستند و با زاویه ۴۵° شاخه شاخه می‌شوند؛ هیچ مخمری در بافت آلوده وجود ندارد. هیف‌ها را می‌توان در نمونه‌های میکروسکوپی یا سیتولوژی مشاهده کرد که روشی سریع برای تشخیص احتمالی محسوب می‌شود.

تست آنتی ژن اسپرژیلوس برپایه جستجوی گالاکتومانان استوار است که در طی رشد از گونه‌های اسپرژیلوس آزاد می‌شود، یک آنتی ژن پروتئینی جدید دیگر. کشف آنتی ژن از نمونه تنفسی حساس‌تر از سرم است و در بیمار واحد مراقبت ویژه که در آن یافته رادیولوژی غیراختصاصی است، حیاتی می‌باشد. آزمایش آنتی ژن معمولاً چند روز قبل از ظهور علائم بالینی یا رادیولوژیکی، مثبت می‌شود. حساسیت تست جستجوی آنتی ژن در صورت انجام درمان ضد قارچ کاهش می‌یابد.

برای تأیید تشخیص انجام کشت مهم است، زیرا از لحاظ بافت‌شناسی قارچ‌های متعدد دیگر (و نادرتر) می‌توانند گونه‌های اسپرژیلوس را تقلید کنند. ولی تنها ۱۰ تا ۳۰٪ بیماران مبتلا به اسپرژیلوزیس مهاجم، کشت مثبت دارند. آگار باکتریال در کشت حساسیت کمتری نسبت به محیط قارچی دارد. بنابراین اگر پزشک اقدام به درخواست کشت قارچ نکند، ممکن است تشخیص را از دست بدهد. کشت‌های قارچی با حجم بالا، عملکرد را افزایش می‌دهند. یک کشت مثبت ممکن است نشانه اشکال غیرتهاجمی اسپرژیلوزیس یا کلونیزاسیون راه هوایی باشد. شناسایی آنتی ژن و real-time PCR هر دو نسبت به کشت نمونه‌های تنفسی و خون از سرعت و حساسیت بیشتری برخوردار هستند.

ABPA تبعیت نمی‌کنند ولی همچنان به قارچ حساسیت دارند. با وجود آنکه *A. fumigatus* یک آلرژن شایع است، قارچ‌های متعدد دیگری (مانند گونه‌های *Cladosporium* و *Alternaria*) در تست سوزنی پوستی و/یا آزمایش IgE اختصاصی شناسایی شده‌اند. سطح سرمی IgE تام کمتر از ۱۰۰۰ IU/mL است، و ضخیم شدن دیواره‌ی برونش نسبتاً شایع است. به ABPA و SAFS روی هم رفته آسم قارچی گفته می‌شود.

رینوسینوزیت آلرژیک قارچی سینوس‌ها نظیر ریه‌ها نسبت به اسپرژیلوس و سایر قارچ‌ها پاسخ‌های آلرژیک نشان می‌دهند. بیماران مبتلا علائم سینوزیت مزمن (یعنی در کل سال) را نشان می‌دهند که معمولاً آنتی‌بیوتیک در آن تأثیر چندانی ندارد. بسیاری از این بیماران دارای پولپ بینی هستند، و همگی احتقان مخاط بینی و سینوس‌های پر از ترشحات موکوسی دارند. شاه‌علامت سینوزیت آلرژیک قارچی از نظر بافت‌شناسی، اتوزینوفیلی موضعی و کریستال‌های شارکو-لایدن^۱ هستند. برداشتن مخاط‌های غیرطبیعی و پولپ‌ها، همراه با تجویز موضعی و گاهی سیستمیک گلوکوکورتیکوئید، معمولاً باعث بهبود می‌شود. در صورت وجود علائم و نشانه‌های پایدار یا عودکننده ممکن است به جراحی‌های وسیع‌تر (اتموئیدکتومی) و گاهی اوقات درمان ضدقارچ خوراکی نیاز باشد. عود به خصوص پس از یک عفونت باکتریایی یا ویروسی، شایع است.

اسپرژیلوزیس سطحی اسپرژیلوس می‌تواند کراتیت، اونیکومایکوزیس و اوتیت خارجی ایجاد کند. در مورد اول امکان تشخیص به موقع به منظور حفظ بینایی بیمار مشکل است. درمان بهینه برای کراتیت قارچی، قطره‌های چشمی ناتامایسین (۵٪)، اغلب همراه با جراحی است. اوتیت خارجی معمولاً با دبریدمان و تجویز داروهای ضدقارچ موضعی بهبود می‌یابد.

■ تشخیص

تکنیک‌های متعددی برای حصول تشخیص قابل اعتماد هر یک از اشکال اسپرژیلوزیس موردنیاز است (جدول ۱-۲۱۷).

بیماران مبتلا به اسپرژیلوزیس مهاجم حاد بار قارچی نسبتاً بالایی در عضو مبتلا دارند؛ بنابراین معمولاً با

1- Charcot - Leyden crystals



درمان آسپرژیلوزیس

داروهای ضدقارچ مؤثر بر آسپرژیلوس عبارت‌اند از: ووریکونازول، ایتراکونازول، پوساکونازول، ایزاووکونازول، کاسپوفانژین^۲، میکافانژین^۳ و آمفوتریسین B (AmB)B. تداخلات احتمالی با سایر داروها باید قبل از تجویز آزول‌ها مدنظر قرار گیرد. به علاوه، غلظت پلاسمایی آزول‌ها از یک بیمار به دیگری تفاوت چشمگیری دارد و بسیاری از منابع پایش سطح پلاسمایی آزول‌ها را برای حصول اطمینان از کافی بودن (و البته بالا نبودن) سطح دارو خصوصاً در مورد ایتراکونازول و ووریکونازول، توصیه می‌کنند. تجویز وریدی اولیه ترجیحاً برای آسپرژیلوزیس مهاجم حاد و تجویز خوراکی برای سایر مواردی که به درمان ضدقارچ نیاز است، صورت می‌گیرد. توصیه‌های فعلی در جدول ۲-۳ نشان داده شده است.

داروی ترجیحی در آسپرژیلوزیس مهاجم ووریکونازول، ایزاووکونازول و پوساکونازول است؛ کاسپوفانژین، میکافانژین و ترکیبات چربی آمفوتریسین B داروهای خط دوم را تشکیل می‌دهند. آمفوتریسین B در مقابل *A. terreus* یا *A. nidulans* مؤثر نیست؛ مقاومت به چند آزول در *A. terreus* فومیگاتومی در کمتر از ۵٪ ایزوله‌ها وجود دارد اما خصوصاً در آسیای جنوب شرقی در حال افزایش است؛ و *A. terreus* نسبت به ایتراکونازول و ایزاووکونازول مقاوم است. در بیماران مبتلا به بیماری مهاجم به دلیل پیچیدگی اداره آن، مشاوره عفونی توصیه می‌شود. تجدید ایمنی می‌تواند بهبودی را پیچیده کند. مدت زمان درمان در آسپرژیلوزیس مهاجم بسته به وضعیت ایمنی بیمار و پاسخ به درمان از حدود ۳ ماه تا چندین سال متفاوت است. عود زمانی رخ می‌دهد که پاسخ از حد مطلوب کمتر باشد و تجدید ایمنی بطور کامل انجام نشده باشد.

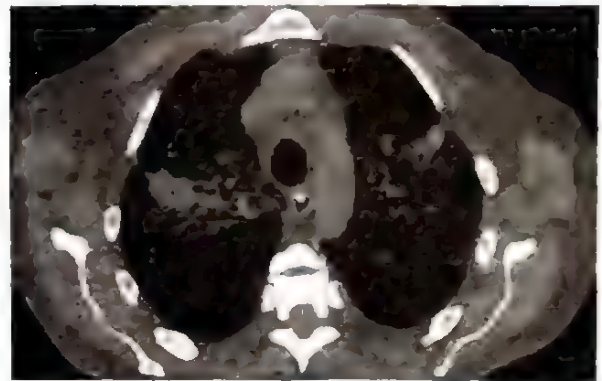
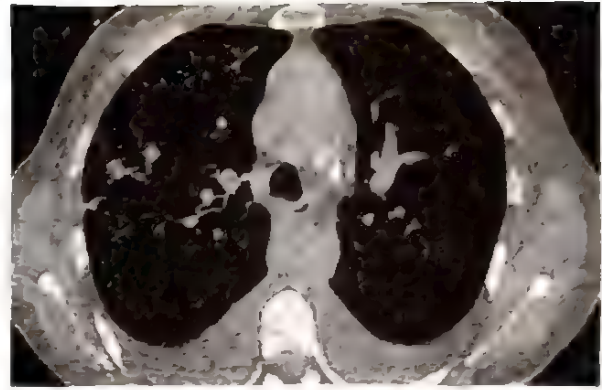
در حال حاضر ووریکونازول داروی خوراکی ترجیحی برای آسپرژیلوزیس مزمن است و ایتراکونازول یا پوساکونازول جانشین‌های آن در صورت وقوع شکست درمان، ظهور مقاومت یا ایجاد عوارض جانبی می‌باشد. از آنجا که آسپرژیلوزیس ریوی مزمن حفره‌دار به کندی پاسخ

برای تأیید قطعی تشخیص آسپرژیلوزیس مهاجم به این موارد نیاز است: ۱) کشت مثبت در نمونه‌ای که مستقیماً از ناحیه‌ای گرفته شده که به طور معمول استریل است (مانند آبسه مغزی) یا ۲) نتایج مثبت هم در آزمایش بافت‌شناسی و هم در کشت (یا تأیید مولکولی گونه‌های آسپرژیلوس) نمونه‌ای که از اندام مبتلا تهیه شده است (مانند سینوس‌ها یا پوست). اکثر تشخیص‌های آسپرژیلوزیس مهاجم از داده‌های کمتری اقتباس می‌شوند، شامل: وجود علامت هاله^۱ در CT-Scan قفسه‌سینه، که در آن نمای موضعی شیشه مات (بیانگر انفارکتوس هموراژیک) در اطراف یک ندول یا کدورت دیده می‌شود. علامت هاله تا حدود ۷ روز در مراحل اولیه عفونت در بیماران نوتروپنیک دیده می‌شود و نشانه پیش‌آگهی خوبی است، چون نشان‌دهنده تشخیص زودهنگام بیماری است. ندول‌های همراه با علامت هاله، الگوی COVID-19 هستند و به آسپرژیلوزیس مهاجم با شواهد حمایتی دلالت نمی‌کنند. سایر یافته‌های شاخص رادیولوژیک در آسپرژیلوزیس ریوی مهاجم عبارت‌اند از: ندول‌ها، حفره یا انفارکتوس با قاعده مستقر در جنب، اما کدورت‌های غیراختصاصی شایع است (شکل ۲-۲۱۷).

آسپرژیلوزیس مزمن برای آسپرژیلوزیس مزمن، تست آنتی‌بادی آسپرژیلوس همراه با تصویربرداری مشخصه از نظر تشخیصی کفایت می‌کند. بیوپسی از ندول‌های آسپرژیلوس، هیف‌های احاطه شده با سلول‌های التهابی مزمن و گاهی گرانولوما را نشان می‌دهد. تیتراژ آنتی‌بادی با درمان موفق به آهستگی کاهش می‌یابد. کشت گهگاه مثبت است، ولی در بررسی برای مقاومت به آزول بسیار مهم است. PCR بی‌درنگ (real time) از خلط اغلب قویاً مثبت است. بعضی از بیماران مبتلا به آسپرژیلوزیس ریوی مزمن نیز تیتراژهای بالایی از IgE سرمی تام و IgE اختصاصی آسپرژیلوس دارند.

ABPA، SAFS و سینوزیت آسپرژیلوس آلرژیک

ABPA و SAFS به صورت سرولوژیک با سطوح بالای IgE تام و اختصاصی آسپرژیلوس یا با تست سوزنی پوستی تشخیص داده می‌شوند. سینوزیت آلرژیک آسپرژیلوس معمولاً از طریق بافت‌شناسی همراه با آزمایش آنتی‌بادی IgE آسپرژیلوس تشخیص داده می‌شود.



شکل ۲-۲۱۷ تظاهرات واضحاً متفاوت
آسپرژیلوزیس مهاجم در CT اسکن قفسه سینه. A. بیمار با
میلودیسپلازی و نوتروپنی متوسط که ندول‌های کوچک سمت
راست با احاطه اندکی از شیشه مات و ناحیه جداگانه از شیشه مات
در سمت لترال چپ را نشان می‌دهد. B. بیمار با مالتیل میلوم که
تحت شیمی درمانی شدید با کورتیکواستروئیدها قرار گرفته که
نواحی دوطرفه کنورت و تعدادی آتلکتازی غیر اختصاصی با
احاطه احتمالی شیشه مات در ضایعه سمت راست را نشان
می‌دهد. جزء قدامی ضایعه سمت چپ توسط فیشر مرزبندی شده
است.

کورتیکواستروئید و حفظ بهبود کمک می‌نماید. پاسخ ضد
قارچی در برونشیت آسپرژیلوزیس راضی کننده است اما عود
پس از ۴ ماه درمان رایج است.

مقاومت *A. Fumigatus* به یک یا چند آزول اگرچه
ناشایع است، ولی در سراسر جهان به‌طور فزاینده یافت
می‌شود. ممکن است مقاومت، ناشی از استفاده آزول به
عنوان قارچ‌کش در محصولات زراعی باشد. به علاوه ممکن
است، توسط مکانیسم‌های متعددی مقاومت در طول درمان
درازمدت ایجاد شود، و مثبت شدن کشت در طول درمان ضد
قارچ اندیکاسیون تست حساسیت^۱ است.

درمان جراحی در تعدادی از اشکال آسپرژیلوزیس
اهمیت دارد، این موارد شامل: توپ قارچی سینوس و
آسپرژیلوماهای منفرد که در این موارد جراحی علاج‌کننده
است؛ آسپرژیلوس مهاجم با درگیری استخوان، دریچه قلبی،
سینوس‌ها و نواحی پروگزیمال ریه (جهت اجتناب از
هموپتزی فاجعه‌بار)؛ آبسه مغزی؛ کراتیت؛ و اندوفتالمیت
می‌شود. در سینوزیت قارچی آلرژیک، برداشتن مخاط
غیرطبیعی و پولیپ‌ها، توأم با درمان موضعی و گاه
سیستمیک با گلوکوکورتیکوئید، معمولاً باعث بهبودی
می‌شود. در صورت تلاوم یا عود علائم و نشانه‌ها ممکن
است جراحی‌های وسیع‌تر (اتموئیدکتومی) و احتمالاً درمان
ضدقارچ موضعی لازم باشد. جراحی در آسپرژیلوزیس ریوی
مزمّن حفره‌دار مشکل‌دار است و معمولاً عوارض وخیم دارد.
آمبولیزاسیون شریان برونشی در هموپتیزی مشکل‌دار، ارجح
است.

■ پیشگیری

در مواردی که میزان خطر متوسط تا بالا تخمین زده می‌شود
(مانند بعد از درمان القایی در لوسمی میلوئید حاد) درمان
پروپیلایکسی ضدقارچی، در برابر کاندیدایازس سطحی و
سیستمیک و آسپرژیلوزیس مهاجم عموماً مورد قبول است. در
این موارد معمولاً فلوکونازول استفاده می‌شود، اما در برابر
گونه‌های آسپرژیلوس تأثیری ندارد. محلول ایتراکونازول
کپسول‌های SUBA - ایتراکونازول فراهمی زیستی کافی برای
اثربخشی اندک به وجود می‌آورند، که مورد اخیر عوارض جانبی
کمتری دارد. قرص پوساکونازول تأثیر بیشتری در کاهش میزان

می‌دهد، درمان بالای ۶ ماه لازم است و کنترل بیماری
ممکن است نیازمند سال‌ها درمان باشد، در حالی‌که طول
درمان دیگر اشکال آسپرژیلوزیس مزمّن و آلرژیک نیازمند
ارزیابی مورد به مورد است. گلوکوکورتیکوئیدها باید
در آسپرژیلوزیس ریوی مزمّن حفره‌دار تنها در صورتی
استفاده شود که پوشش درمان ضد قارچی کافی وجود داشته
باشد. بدتر شدن‌های حاد ABPA به خوبی به ووریکونازول،
ایتراکونازول، یا دوره کوتاه گلوکوکورتیکوئیدها پاسخ می‌دهد -
درمان طولانی مدت با آزول معمولاً به کاهش تماس با

۱- susceptibility testing

جدول ۳-۲۱۷. درمان اسپرژیلوزیس^۱

نوع تجویز	درمان اولیه	احتیاطات	درمان ثانویه	ملاحظات
بیماری مهاجم ^b	ووریکونازول، ایزاواوکونازول، پوساکونازول	تداخلات دارویی (به ویژه با ریفامپین و کاربامازپین ^c)	آمفوتریسین B، کاسپوفانژین، پوساکونازول، میکافانژین	ووریکونازول، ایزاواوکونازول و پوساکونازول به عنوان درمان اولیه ۲۰٪ پاسخ بیشتر نسبت به آمفوتریسین B دارد. پایش درمانی دارو برای ووریکونازول توصیه می شود.
پروفیلاکسی	قرص پوساکونازول، محلول ایتراکونازول - SUBA	تداخل با وین کریستین، سیکلوفسفاسید	میکافانژین، افشانه آمفوتریسین B	برخی مراکز سطوح پلاسمایی پوساکونازول و ایتراکونازول را مورد پایش قرار می دهند
اسپرژیلوما منفرد	رژیم رزکسیون جراحی	بیماری چندحفره‌ای: نتیجه جراحی ضعیف است؛ درمان طبی ارجحیت دارد.	ایتراکونازول، ووریکونازول، آمفوتریسین B داخل حفره‌ای	حفره‌های بزرگ منفرد با یک اسپرژیلوما، بهتر قابل برداشت هستند. عود با درمان ضد قارچی قبل و حین جراحی کاهش می یابد.
بیماری ریوی مزمن ^b	ایتراکونازول، ووریکونازول	جذب کپسول ایتراکونازول توسط مهارکننده‌های پمپ پروتون یا H ₂ بلوکرها کاهش می یابد	پوساکونازول، آمفوتریسین B وریدی، میکافانژین وریدی	در طول درمان ممکن است مقاومت به دارو ایجاد شود، به ویژه اگر سطوح پلاسمایی دارو از حد درمانی کمتر باشد. مقاومت به ووریکونازول شیوع کمتری دارد.
SAFS / ABPA (آسم قارچی)	ایتراکونازول	تداخل با بعضی از گلوکوکورتیکوئیدها، شامل فرمولاسیون‌های استنشاقی	ووریکونازول، پوساکونازول	درمان درازمدت در اکثر بیماران مفید است. شواهدی مبنی بر رفع پیشروی به سمت برونشکتازی یا فیبروز توسط درمان وجود ندارد.

^a برای اطلاعات در مورد طول مدت درمان و مقاومت دارویی در برخی سویه‌های اسپرژیلوس به متن رجوع کنید.

^b در این بیماران انجام مشاوره عفونی توصیه می شود.

^c منبع آنلاین تداخلات دارویی.

www.aspergillus.org.uk/content/antifungal-drug-interactions

توجه: بعد از دوز بارگیری، دوز خوراکی معمولاً ۲۰۰ میلی گرم، دوبار در روز برای ووریکونازول و ایتراکونازول، ۱۰۰ mg دوبار در روز برای ایتراکونازول - SUBA، ۳۰۰ mg روزانه برای قرص‌های پوساکونازول، و ۲۰۰ mg روزانه برای ایزاواوکونازول است. دوز وریدی ووریکونازول برای بالغین ۶ mg/kg دو بار در

فواصل ۱۲ ساعت (دوز بارگذاری) و متعاقباً 4 mg/kg هر ۱۲ ساعت است؛ برای کودکان و نوجوانان، دوز بالاتری مورد نیاز است؛ دوز کمتر ممکن است برای افراد بالای ۷۰ سال ایمن تر باشد. بایش پلاسما در جهت ایجاد دوزاز مطلوب مفید است. دوز وریدی ایزاوکونازول، 200 mg سه بار در روز برای ۲ روز (دوز بارگیری) و به دنبال آن 200 mg روزانه است. کاسپوفازین به صورت یک دوز بارگذاری واحد به میزان 70 mg میلی گرم و متعاقباً 50 mg میلی گرم در روز داده می شود؛ برخی مراجع از دوز 70 mg میلی گرم در روز در بیمارانی که وزن بیش از 80 kg دارند استفاده می کنند، در اختلال کبدی دوزهای پایین تری مورد نیاز است. میکافانژین به میزان 50 mg میلی گرم در روز برای پروفیلاکسی و حداقل 150 mg میلی گرم در روز برای درمان استفاده می شود؛ این دارو هنوز مورد تأیید اداره غذا و داروی آمریکا (FDA) برای استفاده در این خصوص قرار نگرفته است. آمفوتریسین B داکسیکولات با دوز روزانه 1 mg/kg در صورت تحمل داده می شود. استراتژی های متعددی جهت کاهش اختلال عملکرد کلیه ها وجود دارد. آمفوتریسین B با پایه چربی به میزان 3 mg/kg (در مورد *AmBisome*) یا 5 mg/kg (برای *Abektet*) داده می شود. رژیم های مختلفی از آمفوتریسین B افشانه ای وجود دارد اما هیچ کدام مورد تأیید FDA نیست. سایر ملاحظات که در تعیین دوز دارو یا راه مصرف آن تأثیر دارند عبارت اند از: سن؛ داروهای همراه؛ اختلال عملکرد کلیه، کبد یا روده؛ و تحمل دارو

از قطع دارو رایج است اما عمومی نیست.

■ برای مطالعه بیشتر

- GOH KJ et al: Sensitization to *Aspergillus* species is associated with frequent exacerbations in severe asthma. *J Asthma Allergy* 40:131:10, 2017.
- LAMOTH F et al: Incidence of invasive pulmonary aspergillosis among critically ill COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect* 26:1706, 2020.
- MULDOON EG et al: *Aspergillus* nodules; another presentation of chronic pulmonary aspergillosis. *BMC Pulm Med* 16:123, 2016.
- SCHAUWVLIEGHEAFADetal: Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: A retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 6:782, 2018.
- ULLMAN AJ et al: Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: Executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect* 24:e1ee38, 2018.

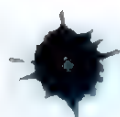
عفونت و نیاز به درمان تجربی ضد قارچی دارد. بعضی از داده ها استفاده از میکافانژین وریدی را در موارد منع مصرف آزول مؤثر می دانند. هیچ رژیم پروفیلاکسی به طور کامل موفق نیست.

■ نتیجه

آسپرژیلوزیس مهاجم در صورت وقوع تجدید ایمنی قابل درمان است، در حالی که اشکال آلرژیک و مزمن اینگونه نیستند. میزان مرگ و میر در آسپرژیلوزیس مهاجم در صورتی که تشخیص و درمان صورت پذیرد حدود ۷۰-۳۰٪ و در صورت عدم تشخیص ۱۰۰٪ است. آسپرژیلوزیس مغزی، آندوکاردیت آسپرژیلوسی، و آسپرژیلوزیس ریوی مهاجم دوطرفه وسیع، همانند عفونت مهاجم در بیماران مبتلا به مرحله انتهایی AIDS یا بیماران دچار لوسمی عودکننده کنترل نشده از نتایج بسیار ضعیفی برخوردار هستند.

میزان مرگ و میر آسپرژیلوزیس ریوی مزمن حفره دار طی ۵ سال حدود ۴۰٪ و طی ۱۰ سال ۵۰-۶۰٪ است، اگر بیمار به صورت فعال با داروهای ضدقارچی درمان شود. در صورت عدم درمان ضدقارچی، پس از ۱۲ ماه ۷۰٪ بیماران بدتر شده و ۳۵-۱۰٪ می میرند. درمان در حدود ۳۰٪ گیرندگان درمان ضدقارچی شکست می خورد و در صورت مقاومت به آزول درصد بالاتر هم می رود.

بیماران ABPA و SAFS به درمان ضدقارچی پاسخ می دهند؛ حدود ۶۰٪ به ایتراکونازول و ۸۰٪ به ووریکونازول و پوساکونازول (در صورت تحمل) جواب می دهند. آمفوتریسین B استنشاقی توسط ۱۵٪ بیماران تحمل شده و مؤثر است. اگر شدت آسم کم شود، می توان دوز گلوکوکورتیکوئید استنشاقی را کم کرده و گلوکوکورتیکوئیدهای خوراکی را متوقف کرد. عود پس



موکورمایکوزیس

Brad Spellberg, Ashraf S.Ibrahim

۲۱۸

موکورمایکوزیس معرف گروهی از عفونت های تهدیدکننده حیات است که توسط قارچ های راسته ای موکورال از زیرشاخه ی موکورومایکوتین ها ایجاد می شود. موکورمایکوزیس بسیار مهاجم و به شدت پیشرونده است و میزان مرگ و میر و عوارض ایجاد شده توسط آن به مراتب بیش از سایر عفونت ها است. در

موکورال‌ها نیز قادر به ایجاد این عفونت هستند.

■ بیماری‌زایی

موکورال‌ها قارچ‌های محیطی فراگیری هستند که به طور مداوم انسان‌ها با آن‌ها مواجه می‌شوند. این قارچ‌ها عمدتاً در افراد مبتلا به دیابت کنترل نشده یا دچار نقص در عملکرد فاگوسیتی (برای مثال افراد دچار نوتروپنی یا تحت درمان با گلوکوکورتیکوئید) و/یا سطوح افزایش یافته آهن آزاد که باعث حمایت از رشد قارچ در سرم و بافت‌ها می‌گردد، باعث ایجاد عفونت می‌شوند. در گذشته بیماران دچار افزایش سطح آهن که در مراحل انتهایی نارسایی کلیه به سر می‌بردند و با دفروکسامین درمان می‌شدند، خطر بالای موکورمایکوزیس منتشر که سریعاً کشنده است را داشتند؛ این دارو که یک ماده اتصال (chelator) به آهن در انسان است، به عنوان یک حامل آهن برای قارچ‌ها عمل کرده و مستقیماً باعث دست‌یابی موکورال‌ها به آهن می‌شود. به علاوه، بیماران مبتلا به کتواسیدوز دیابتی (DKA) در معرض خطر بالایی برای ابتلاء به موکورمایکوزیس رینوسریال هستند. اسیدوز باعث جدا شدن آهن از پروتئین‌های حامل آهن در سرم شده و باعث افزایش بقا و بیماری‌زایی قارچ می‌شود. کتواسید بتا هیدروکسی بوتیرات بیان گیرنده‌های میزبان و قارچی را زیاد می‌کند که منجر به چسبیدن قارچی و نفوذ به بافت‌ها می‌شود.

با این حال اکثر بیماران دیابتی که به موکورمایکوزیس مبتلا می‌شوند، اسیدوز ندارند و حتی در غیاب اسیدوز، هایپرگلیسمی از طریق حداقل ۴ مکانیسم احتمالی مستقیماً باعث ایجاد خطر ابتلا به موکورمایکوزیس می‌شود: ۱- هایپرگلیکاسیون پروتئین‌های حامل آهن و به هم زدن تعادل طبیعی آن؛ ۲- افزایش گیرنده‌ی سلول پستانداران (GRP 78) که به موکورال‌های متصل می‌شود و نفوذ آنها به بافت را ممکن می‌سازد (نتیجه اثر مستقیم هایپرگلیسمی و نیز افزایش سطح آهن آزاد)؛ ۳- القای نقایص ناشناخته در عملکرد فاگوسیت؛ ۴- بیان تقویت شده‌ی CotH - یک پروتئین خاص موکورال که مهاجم سلول میزبان را با اتصال به GRP78 واسطه‌گری می‌کند (به علت هایپرگلیسمی و در نتیجه آهن آزاد). اخیراً، سم موکوریسین (با شباهت‌های ساختاری و عملکردی به ریسین) یافت شده است که مسئول مرگ سلول میزبان و نکروز بافت می‌باشد. سم یک عامل کلیدی ویروالانس برای قارچ موکورال و هدف درمانی امیدوارکننده‌ای است.

جدول ۲۱۸-۱. تاکسونومی قارچ‌های ایجادکننده موکورمایکوزیس (زیرشاخه موکورومایکوتین، راسته موکورال‌ها)

FAMILY	GENUS (SPECIES LISTED FOR SOME)
Mucoraceae	<i>Rhizopus oryzae</i> <i>Rhizopus delemar</i> <i>Rhizopus microsporus</i> <i>Rhizomucor</i> <i>Mucor</i> <i>Acnومucor</i>
Lichtheiaceae	<i>Lichtheimia</i> (formerly <i>Mycocladius</i> , formerly <i>Absidia</i>)
Cunninghamellaceae	<i>Cunninghamella</i>
Thamnidaceae	<i>Cokeromyces</i>
Mortierellaceae	<i>Mortierella</i>
Saksenaceae	<i>Saksenaea</i> <i>Apophysomyces</i>
Syncephalastraceae	<i>Syncephalastrum</i>

سال‌های اخیر به دلیل آغاز زود هنگام درمان‌های ضد قارچی مؤثرتر، میزان مرگ و میر موکورمایکوزیس کاهش یافته است. با این حال، مرگ و میر به طور کلی بالا باقی می‌ماند، اغلب ناشی از پیشرفت شرایط مستعدکننده زمینه‌ای است.

■ سبب‌شناسی

قارچ‌های رده موکورال متعلق به ۷ خانواده هستند (جدول ۲۱۸-۱) که همه آن‌ها قادر به ایجاد موکورمایکوزیس هستند. در میان موکورال‌ها، تاکنون *Rhizopus oryzae* و *R. delemar* (هر دو از خانواده موکوراسه‌ها) شایع‌ترین عامل عفونت در نیم‌کره غربی هستند. گونه‌های کم‌تر شایع خانواده موکوراسه که باعث ایجاد طیف مشابهی از عفونت‌ها می‌شوند شامل: ریزوپوس میکروسپوروس (*Rhizopus microsporus*)، ریزوموکور پوسیلوس (*Rhizomucor pusillus*)، لیختمیاکوریوم بیفرا (*Lichtheimia corymbifera*)، (سابقاً *Absidia corymbifera*) آپوفیزومیسز الگانس (*Apophysomyces elegans*) و گونه‌های موکور می‌باشند. افزایش تعداد موارد موکورمایکوزیس ناشی از عفونت با کپک در خانواده کانینگ‌هاملا (*cunninghamella*) نیز به خصوص در نقص شدید ایمنی، گزارش شده است. سایر موکورال‌ها می‌توانند عامل اصلی بیماری در نواحی جغرافیایی خاص (نظیر *A. elegans* در هند و *mucor irregularis* در چین) یا در همه‌گیری‌ها به دنبال بلاای طبیعی (مثل همه‌گیری *Apophysomyces trapeziformis* به دنبال تورنادو ۲۰۱۱ در Missouri, Joplin) باشند. گزارش‌های نادری نشان داده‌اند که بقیه خانواده‌های

■ اپیدمیولوژی

موکورمایکوزیس به طور عمده در بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس، گیرندگان پیوند سلول‌های بنیادی خونی (HSCT) یا اعضاء توپر، دچار نوتروپنی طولانی‌مدت مصرف طولانی‌مدت کورتیکواستروئید یا بدخیمی ایجاد می‌شود. همان‌طور که ذکر شد، اکثر بیماران مبتلا به دیابت در هنگام مراجعه با موکورمایکوزیس، اسیدوز ندارند. علاوه بر آن، بیماران اغلب در هنگام تظاهر موکورمایکوزیس، سابقه دیابت از قبل تشخیص داده شده ندارند. در این موارد، مراجعه به علت موکورمایکوزیس ممکن است منجر به شناسایی هایپرگلاسمی برای اولین بار شود، که به علت مصرف اخیر گلوکوکورتیکوئید آشکار شده است. بنابراین حتی در نبود سابقه دیابت اگر هایپرگلاسمی وجود دارد باید به موکورمایکوزیس شک قوی وجود داشته باشد. در بیماران تحت HSCT، شیوع موکورمایکوزیس در دوره‌های نوتروپنیک و غیرنوتروپنیک یکسان است، احتمالاً این مسئله به علت درمان کورتونی بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD) اتفاق می‌افتد. موکورمایکوزیس ممکن است به صورت عفونت منفرد جلدی یا زیرجلدی در افرادی که ایمنی طبیعی دارند، در اثر کاشته شدن خاک یا گیاه متعاقب ضربه (برای مثال در بلایای طبیعی یا تصادفات رانندگی یا در آسیب‌های شدید در مناطق جنگی)، یا در شرایط بیمارستانی از طریق دسترسی مستقیم به وسیله کاتترهای داخل عروقی یا تزریق‌های زیرجلدی، یا پس از مرطوب شدن پوست در اثر مواجهه با بانداز مرطوب اتفاق بیافتد. بیمارانی که پروفیلاکسی ضدقارچ (ایتراکونازول یا ووریکونازول) دریافت می‌کنند ممکن است در معرض خطر بالای ابتلاء به موکورمایکوزیس باشند. این بیماران عمدتاً دچار موکورمایکوزیس منتشر می‌شوند که کشنده‌ترین شکل بیماری است. پیشرفت موکورمایکوزیس در بیماران دریافت‌کننده پروفیلاکسی پوساکونازول، ایزاووکونازول یا اکینوکاندین نیز مشاهده شده است.

موکورمایکوزیس همچنین به عنوان عفونت سوار شده مهم در بیماران COVID-19 ظهور پیدا کرده است، به نحوی که بیماران در هند خصوصاً بسیار شدید مبتلا شده‌اند. حتی قبل از COVID-19، هند از نظر موکورمایکوزیس هایپراندیمیک بود، و میزان موارد مبتنی بر جمعیت تا ۷۰ برابر بالاتر از میزان جهانی بود. اینکه آیا COVID-19 به خودی خود به نحوی باعث استعداد ابتلا به موکورمایکوزیس می‌شود یا خیر، مشخص نیست. هم در هند و هم در مابقی جهان، اکثریت گسترده از موارد بیش از حد

موکورمایکوزیس حین پاندمی COVID-19 احتمالاً قابل انتساب به ترکیب دیابت ملیتوس و مصرف کورتیکواستروئید بوده‌اند. در هند یک سوم موارد موکورمایکوزیس حین پاندمی COVID-19 در بیمارانی رخ داد که آلوده به COVID-19 نبودند، که به میزان بالای پایه در آنجا تأکید نمود. علاوه بر این اکثر موارد موکورمایکوزیس در بیماران COVID-19 در هند و در مابقی دنیا از واریته رینو-اریتال - سربرال بودند و عفونت ریوی نادر بوده است، مطابق با دیابت و کورتیکواستروئیدها که باعث مستعد شدن این موارد می‌گردد.

■ تظاهرات بالینی

موکورمایکوزیس به صورت یکی از پنج سندرم بالینی به خوبی تعریف شده، تظاهر می‌یابد: رینو - اریتال - سربرال، ریوی، جلدی، گوارشی و منتشر. با این حال، عفونت هر قسمت بدن می‌تواند رخ دهد. بیماران با نقایص اختصاصی در دفاع میزبان تمایل به ایجاد سندرم‌های خاص دارند. برای مثال بیماران دچار دیابت ملیتوس و/یا DKA عمدتاً دچار فرم رینو - اریتال - سربرال بیماری شده و با احتمال بسیار کم‌تر ممکن است دچار فرم‌های ریوی یا منتشر شوند. در مقابل، موکورمایکوزیس ریوی بیش‌تر در بیماران لوسمیک که شیمی‌درمانی دریافت می‌کنند و در بیماران تحت HSCT اتفاق می‌افتد.

بیماری رینو - اریتال - سربرال - موکورمایکوزیس رینو - اریتال - سربرال همچنان شایع‌ترین فرم بیماری در سراسر جهان است. بیش‌تر موارد بیماری در بیماران دیابتی رخ می‌دهد، گرچه چنین موارد بیماری در زمینه پیوند اعضاء نیز توصیف شده است، که اغلب همراه با دیابت ملیتوس القاء شده توسط گلوکوکورتیکوئید می‌باشد. علایم ابتدایی موکورمایکوزیس رینو - اریتال - سربرال غیراختصاصی بوده و شامل: درد چشم یا صورت و بی‌حسی صورت که متعاقب آن احتقان ملتحمه و تورم و تاری دید اتفاق می‌افتد. برخلاف تظاهرات پوستی حاد، قرمز روشن اطراف چشمی، که در سلولیت اریتال باکتریایی حاد معمول است، پوست اطراف چشم در بیماران مبتلا به موکورمایکوزیس رینو - اریتال - سربرال ممکن است ظاهر تحت حاد و تیره‌تری داشته باشد. تب در بیش از نیمی از موارد وجود ندارد. شمارش گلبول‌های سفید خون تا زمانی که مغز استخوان بیمار عملکرد مناسبی دارد به طور مشخص افزایش یافته است. در صورت عدم درمان عفونت معمولاً از سینوس اتموئید به

احتمال بیش‌تری بیانگر وجود موکورمایکوزیس هستند: وجود تعداد ≤ 10 ندول ریوی، پلورال افیوژن یا سینوزیت همزمان. افتراق موکوریکوزیس از اسپرزیلوزیس بسیار حیاتی است، زیرا درمان این دو عفونت کاملاً متفاوت است. در واقع ووریکونازول که خط اول درمان اسپرزیلوزیس است، باعث شعله‌ور شدن موکورمایکوزیس در مدل‌های موشی و پرندگان می‌شود. ایزاووکونازول و پوساکونازول نسبت به ووریکونازول برای درمان اسپرزیلوزیس در کارآزمایی‌های کنترل شده تصادفی، پایین‌تر نبودند و همچنین علیه موکورال‌ها فعال هستند. از این رو اگر شک در این مورد وجود داشته باشد که آیا عفونت به دلیل کپک دیواره‌دار^۱ (مثل اسپرزیلوس) ایجاد شده یا موکورال‌ها، وارد کردن ایزوووکونازول یا پوساکونازول در رژیم درمانی معقول به نظر می‌رسد. همچنین باید احتمال عفونت دوگانه هم با کپک دیواره‌دار و هم موکورال‌ها را در نظر گرفت؛ عفونت دوگانه در بیماران شدیداً در معرض خطر ناشایع نیست.

بیماری جلدی موکورمایکوزیس جلدی ممکن است در نتیجه کاشت خارجی قارچ یا از طریق انتشار خونی ایجاد شود. عفونت از طریق کاشت خارجی به حالت‌های زیر اطلاق می‌شود: تماس با خاک در اثر ضربه (مثلاً در تصادفات اتومبیل، بلایای طبیعی یا صدمات مرتبط با نزاع)، زخم‌های سوراخ‌شونده در اثر گیاهان (مثلاً تیغ گیاه)، تزریق دارو (مثل انسولین)، جاگذاری کاتتر، آلودگی پانسمان جراحی، استفاده از نوار چسب برای جاگذاری لوله تراشه. بیماری جلدی می‌تواند بسیار مهاجم بوده و به عضلات، فاسیا و حتی استخوان نفوذ کند. التهاب نکروردهنده فاسیا در موکورمایکوزیس مرگ و میری در حدود ۸۰٪ ایجاد می‌کند. ضایعات نکروتیک جلدی در زمینه انتشار خونی بیماری نیز با مرگ و میر بالایی همراه هستند. با این حال با دبریدمان جراحی وسیع و سریع، موکورمایکوزیس جلدی ایزوله پیش‌آگهی خوب و میزان مرگ و میر پایینی خواهد داشت.

بیماری گوارشی موکورمایکوزیس گوارشی در گذشته عمدتاً در نوزادان نارس در زمینه بیماری منتشر و انتروکولیت نکروردهنده ایجاد می‌شد. اما، تعداد موارد گزارش شده از وقوع بیماری در بالغین مبتلا به نوتروپنی، مصرف گلوکوکورتیکوئید یا مبتلا به سایر اختلالات سرکوبگر ایمنی، افزایش قابل توجهی

ارزیت انتشار می‌یابد که منتج به اختلال در عملکرد عضلات اکسترااوکلار شده و باعث پروپتوز و به طور عمده با کموزیس می‌شود. قارچ می‌تواند از ارزیت از راه مجاورت یا از راه خون به لوب فرونتال مغز و/یا از راه درناژ وریدی به سینوس کاورنوس منتشر شود. شروع علائم و نشانه‌ها در چشم مقابل، که منتج به پروپتوز، کموزیس، کوری و افتالموپلژی دوطرفه می‌شود، یک علامت تهدیدکننده بوده و بیان‌کننده احتمال ترومبوز سینوس غاری است.

در معاینه بینایی، بافت‌های عفونی در مراحل اولیه انتشار قارچ ممکن است نرمال به نظر برسند که می‌تواند تشخیص را مشکل سازد؛ بیوپسی‌های کورکورانه از بافت سینوس به ظاهر نرمال هنگامی که شک به موکورمایکوزیس بالا است تضمین شده است. بافت سپس به سمت مرحله اریتماتو پیشرفت می‌کنند که ممکن است با یا بدون ایجاد ادم باشد و پس از آن یک ظاهر ارغوانی پیدا می‌کند و نهایتاً یک اسکار سیاه نکروروز به جا می‌گذارد. عفونت گاهی ممکن است از سینوس‌ها به دهان انتشار یافته و باعث ایجاد یک زخم نکروتیک دردناک در کام سخت شود، اما این مسئله یک یافته دیر هنگام بوده و نمایان‌گر استقرار کامل یک عفونت وسیع است.

یک اشتباه نادرست در مورد موکورمایکوز تصور در حال پیشرفت بودن همیشگی بیماری است. در واقع میزان پیشرفت بسیار متغیر و احتمالاً وابسته به وضعیت ایمنی بیمار، تلقیح عفونت و گونه‌های موکورال مسبب بیماری است که برخی از آنها ویرولانت بوده و/یا رشد بیش‌تری از بقیه دارند. بیماران ممکن است در عرض چند روز از علایم اولیه به سمت مرگ بروند؛ به گونه‌ای جایگزین، ممکن است ماه‌ها یا حتی یک سال یا بیش‌تر پیشرفت بیماری مرگ بار طول بکشد.

بیماری ریوی موکورمایکوزیس ریوی دومین تظاهر شایع این بیماری است. علایم آن عبارت‌اند از: تنگی نفس، سرفه و درد قفسه سینه. تب معمولاً، اما نه همیشه، وجود دارد. تهاجم به عروق ریه باعث نکروروز، ایجاد حفره و/یا هموپتیزی می‌شود. در CXR ممکن است کدورت لوبار، توده‌های منفرد، بیماری ندولار، حفره‌ها یا انفارکت‌های گوه‌ای (Wedge-shaped) دیده شود. بهترین روش برای تعیین وسعت موکورمایکوزیس ریوی HRCT است و ممکن است شواهد عفونت را پیش از آن‌که در CXR دیده شوند، نشان دهد. در زمینه سرطان که ممکن است افتراق موکورمایکوزیس از اسپرزیلوزیس مشکل باشد موارد زیر با

بیوپسی به همراه آزمایشات هیستوپاتولوژیک هنوز هم حساس‌ترین و اختصاصی‌ترین روش تشخیصی قطعی بیماری است (شکل ۱-۲۱۸). در بیوپسی، هیف‌های عریض ($3-6 \mu m$) با دیواره ضخیم، شبیه روبان و بدون تیغه که شاخه‌ها در آن به صورت عمودی قرار گرفته‌اند، دیده می‌شوند. دیگر قارچ‌ها مانند گونه‌های آسپرژیلوس، فوزاریوم و سودوسپوریوم نازک‌تر بوده، دارای تیغه‌اند و شاخه‌ها زاویه حاده دارند. به دلیل اینکه در طی بیوپسی ممکن است تیغه‌های کاذب به علت چین‌خوردگی بافت ایجاد شوند (و همچنین نمای زاویه شاخه‌های هیف‌ها تغییر کند) که می‌تواند باعث شود موکورال‌ها طوری به نظر برسند که دارای تیغه هستند، بنابراین عریض بودن و ظاهر شبیه روبان قارچ قابل اعتمادترین مشخصه افتراقی موکورمایکوزیس از سایر کپک‌های پاتوژن است. بهترین روش رنگ‌آمیزی برای مشاهده موکورال‌ها رنگ‌آمیزی پرئودیک اسید - شیف یا همتوکسیلین و ائوزین است؛ در عوض در بسیاری از دیگر قارچ‌ها، متنامین سیلور ممکن است منجر به رنگ‌آمیزی بهینه نشود. هیستوپاتولوژی فقط قادر به تشخیص وجود موکورال‌ها بوده و تعیین گونه فقط با کشت امکان‌پذیر است. مطالعات متعددی نشان دادند که واکنش زنجیره پلیمرز (PCR) از اهداف اختصاصی موکورال‌ها در تشخیص موکورمایکوزیس مفید است. با این حال سازمان غذا و داروی (FDA) ایالات متحده هیچ کدام از سنجش‌های بر پایه PCR را برای این هدف تأیید نکرده است.

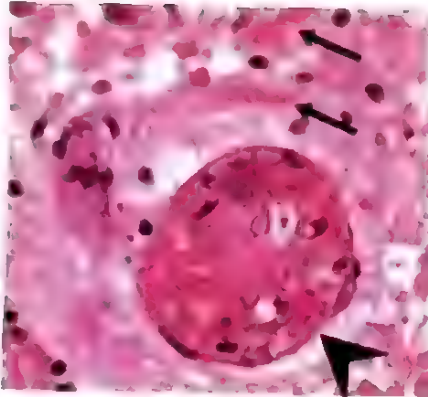
متأسفانه کشت در کمتر از نیمی از موارد موکورمایکوزیس مثبت است. موکورال‌ها ارگانیسم‌های سخت‌گیری نبوده و تمایل به رشد سریع در محیط کشت دارند (در عرض ۴۸-۹۶ ساعت). دلیل احتمالی حساسیت پایین کشت ممکن است این مسأله باشد که موکورال‌ها ساختمان‌های فیلامانی طولی ایجاد می‌کنند که توسط یکنواخت‌سازی (هموژنیزاسیون) بافتی از بین می‌روند (روش استاندارد تهیه کشت‌های بافتی در آزمایشگاه‌های میکروبیولوژی بالینی). بنابراین بایستی به آزمایشگاه‌ها توصیه شود که در زمانی که احتمال تشخیص موکورمایکوزیس وجود دارد دقت لازم را به عمل آورده و بافت مورد نظر بایستی قطعه‌قطعه شده و در مرکز کشت قرار گیرد نه اینکه به صورت یکنواخت در محیط کشت مخلوط شود. همچنین تفاوت قابل توجهی میان گونه‌های مختلف در دمای مطلوب رشد وجود دارد، بنابراین کشت در هر دو دمای اتاق و $37^{\circ}C$ منطقی به نظر می‌رسد.

یافته است. به علاوه، این فرم از بیماری به عنوان عفونت بیمارستانی در اثر استفاده از داروهای آلوده شده با اپلیکاتورهای چوبی نیز گزارش شده است. درد غیراختصاصی شکم و نفخ همراه با تهوع و استفراغ شایع‌ترین علائم هستند. خونریزی دستگاه گوارش شایع است و توده‌های قارچی در معده ممکن است در آندوسکوپی مشاهده شوند. بیماری ممکن است به سمت سوراخ‌شدن احشاء پیشروی کند که با میزان مرگ و میر بسیار بالایی همراه است.

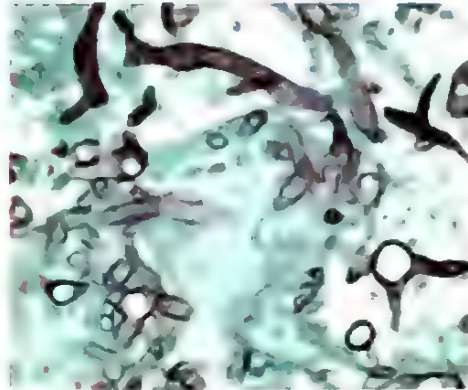
شکل منتشر و سایر اشکال بیماری انتشار خونی
موکورمایکوزیس ممکن است از هر ناحیه اولیه دچار عفونت آغاز گردد. شایع‌ترین ناحیه انتشار عفونت مغز است، اما ضایعات متاستاتیک ممکن است در هر عضو دیگری نیز یافت شوند. میزان مرگ و میر ناشی از موکورمایکوزیس وسیعاً منتشر به بیش از ۹۰٪ می‌رسد؛ با این حال این میزان بالا احتمالاً بخشی به دلیل شرایط زمینه‌ای مستعدکننده منجر شونده به عفونت و ناتوانی در خارج‌سازی کانون عفونت از راه جراحی می‌باشد. موکورمایکوزیس ممکن است هر ناحیه‌ای از بدن را گرفتار کند شامل: استخوان‌ها، مדיاستن، تراشه، کلیه‌ها، صفاق (در همراهی با دیالیز)، اسکالپ (منجربه Kerion می‌شود) و حتی عفونت ایزوله‌ی دندان‌ها.

■ تشخیص

تشخیص موکورمایکوزیس نیازمند وجود شک زیاد به حضور این بیماری است. متأسفانه کالبدشکافی‌های سریالی نشان داده است که تا حدود نیمی از موارد بیماری تنها پس از مرگ تشخیص داده می‌شوند. از آنجا که موکورال‌ها از محیط قابل جداسازی هستند، تشخیص دقیق بیماری نیازمند یک کشت مثبت از یک ناحیه استریل (برای مثال یک نمونه آسپیراسیون با نیدل، نمونه بیوپسی بافتی یا مایع پلور) یا شواهد هیستوپاتولوژیک از موکورمایکوزیس مهاجم است. تشخیص احتمالی را می‌توان براساس کشت از یک منطقه غیراستریل (مانند خلط یا لاواژ برونکوالونولار) یا تشخیص موکورال‌ها در سطح نمونه‌های هیستوپاتولوژی (بدون مشاهده شواهد تهاجم) در زمانی که بیمار فاکتورهای خطر کافی و همچنین شواهد بالینی و رادیوگرافیک کافی از بیماری دارد، مطرح کرد. در چنین مواردی با توجه به لزوم شروع سریع درمان، بیمار بایستی حتی پیش از قطعی شدن تشخیص تحت درمان قرار بگیرد.



A



B

شکل ۱-۲۱۸ برش‌های هیستوپاتولوژی *Rhizopus delemar* در مغز آلوده به عفونت. A. هیف‌های پهن، نواری شکل و بدون تیغه در پارانشیم (پیکان‌ها) و رگ خونی ترومبوزه همراه با هیف‌های درون رگی گسترده (سر پیکان) (رنگ آمیزی هماتوکسیلین - ائوزین). B. هیف‌های وسیع، پهن و نواری شکل که به پارانشیم تهاجم کرده‌اند (رنگ آمیزی نقره متنامین گوموری)

وسیع‌الطیف برای اکثر کپک‌های تیغه‌دار) افتراق موکورال‌ها از سایر قارچ‌ها هم بسیار مهم است. انتوموفتورومیکوزیس‌ها (Entomophthoromycoses) ایجاد شده توسط بازیدیوبولوس و کونیدیوبولوس نیز می‌تواند باعث ایجاد سندرم‌های بالینی مشابه با موکورمایکوزیس شود. این قارچ‌ها ممکن است در بررسی‌های هیستوپاتولوژیک مشابه موکورال‌ها باشند و تنها توسط کشت قابل افتراق از این عفونت هستند. خوشبختانه، انتوموفتورمایکوزها در کشورهای توسعه یافته شایع نیستند و قابل درمان با پلی‌ان‌ها هستند؛ در این شرایط افتراق آنها از موکورمایکوزیس ضروری نیست.

در بیمار دچار سینوزیت و پروپتوز، باید سلولیت اربیتال و ترومبوز سینوس غاری با پاتوژن‌های باکتریایی (اکثراً استافیلوکوک آرنوس و همچنین استرپتوکوک‌ها و گونه‌های گرم منفی) را رد کرد. سندرم رینواسکلرومای فاسیال بطنی که به صورت نادر توسط کلبسیلا رینواسکلروماتیس ایجاد می‌شود ممکن است علائمی شبیه موکورمایکوزیس را نشان دهد. بالاخره سندرم Tolosa-Hunt باعث افتالموپلژی دردناک، پتوز، سردرد و التهاب سینوس غاری می‌شود، جهت افتراق این بیماری (در زمانی که هنوز پیشرفت نکرده است) با موکورمایکوزیس ممکن است به بیوپسی و پیگیری بالینی نیاز باشد.

درمان

موکورمایکوزیس

اصول عمومی

برای موفقیت در درمان موکورمایکوزیس چهار قدم وجود

تکنیک‌های تصویربرداری اغلب یافته‌های اندکی را آشکار می‌کنند که باعث می‌شود وسعت بیماری کمتر از میزان واقعی تخمین زده شود. برای مثال، شایع‌ترین یافته در CT یا MRI سر یا سینوس در بیماران مبتلا به موکورمایکوزیس رینو-اربیتال، سینوزیت است که از سینوزیت باکتریال غیرقابل افتراق است. در حالی که سینوزیت تقریباً همیشه در CT اسکن‌های بیماران با بیماری رینو-اربیتال - سربرال دیده می‌شود، اروژن از استخوان‌های سینوس به سمت اوریبت به ندرت در CT حتی زمانی که از نظر بالینی وجود دارد، رؤیت می‌گردد. حساسیت MRI در تشخیص بیماری CNS و اربیتال از CT بیشتر است (حدود ۸۰٪ در MRI). بیماران پرخطر باید همیشه تحت اندوسکوپی و/یا بررسی جراحی قرار گرفته و از مناطق مشکوک به عفونت بیوپسی گرفته شود. اگر شک به موکورمایکوزیس وجود داشته باشد بایستی درمان تجربی با یک داروی ضدقارچ پلی‌ان تا زمان تأیید تشخیص آغاز شود.

■ تشخیص‌های افتراقی

سایر عفونت‌های کپکی، شامل آسپرژیلوزیس، سدوسپوریوزیس، فوزاریوزیس و عفونت‌های ایجاد شده توسط قارچ‌های تیره کننده (dematiaceous) (ارگانیسم‌های قهوه‌ای رنگ موجود در خاک) سندرم بالینی ایجاد می‌کنند که مشابه موکورمایکوزیس است. معمولاً با استفاده از بررسی‌های هیستوپاتولوژیک می‌توان موکورال‌ها را از سایر این ارگانیسم‌ها افتراق داد و در نهایت با استفاده از کشت مثبت می‌توان به صورت قطعی گونه ارگانیسم را مشخص نمود. از آنجا که درمان این دو دسته قارچ کاملاً متفاوت است (پلی‌ان‌ها برای موکورال‌ها در مقابل تری‌آزول‌های

دارد: (۱) آغاز سریع درمان؛ (۲) دبریدمان جراحی در صورت امکان؛ (۳) برگرداندن سریع عوامل خطر مستعدکننده زمینه‌ای در صورت امکان؛ و (۴) اقدام به درمان بدخیمی زمینه‌ای (در صورت وجود)، بدون تأمل تکمیل شدن درمان ضد قارچی در ابتدا. آغاز زودهنگام درمان ضد قارچی نیازمند حفظ شک بالا در بیماران در معرض خطر است. مطالعات مختلفی نشان داده‌اند که آغاز سریعتر درمان پلی‌ان بقای بیماران مبتلا به موکورمایکوزیس را بهبود می‌بخشد. از آنجایی که بیماری می‌تواند در ابتدا بدون علامت باشد و تأیید تشخیص روزها زمان ببرد، درمان باید اغلب به صورت تجربی قبل از تأیید تشخیص شروع شود. وقتی که نسبت به موکورمایکوزیس شک منطقی وجود دارد، پزشکان نباید در آغاز درمان هر چه سریعتر با پلی‌ان لیپیدی تأخیر بورزند چون سمیت پلی‌ان‌های لیپیدی ندرتاً پس از یک یا دو دوز اساسی است (برخلاف سمیت آمفوتریسین B [AmB]B داکسی کولات).

ترومبوز عروق خونی و نکروز بافتی ناشی از آن در طول موکورمایکوزیس می‌تواند مانع از نفوذ مؤثر داروهای ضدقارچ به محل عفونت شود. بنابراین دبریدمان تمام بافت‌های نکروتیک برای حذف کامل بیماری ضروری به نظر می‌رسد. جراحی (در مطالعات logistic regression و چندین case series) به عنوان یک متغیر مستقل برای نتیجه‌گیری بهتر در درمان موکورمایکوزیس شناخته شده است. با این حال، این داده‌ها با این واقعیت که بیماران مریض‌تر اغلب قادر به تحمل اقدامات جراحی نمی‌باشند، اشتباه می‌گردند. بنابراین یک رویکرد تعدیل شده که در آن بافت در زمانی و تاحدی که انجام آن بی‌خطر است دبرید می‌شود، توصیه می‌گردد. اطلاعات محدودی از یک مطالعه گذشته‌نگر، استفاده از frozen section حین جراحی برای تعیین حدود بافت عفونی و به حداقل رساندن برداشت بافت سالم (که اطلاعاتی از بیماری نشان نمی‌دهد) را پشتیبانی می‌کند.

اصلاح سریع هیپرگلاسمی، اسیدوز یا اضافه بار آهن و کاهش دوز کورتیکواستروئید جهت بهبود علاج مهم می‌باشد. در واقع مطالعاتی اخیراً تأیید کرد که رفع اسیدوز در موش‌های مبتلا به DKA از طریق تجویز بی‌کربنات سدیم (به‌جای انسولین) بقا را بهبود بخشد. تجویز گلوکوکورتیکوئیدها حیوانات را در معرض مرگ ناشی از موکورمایکوزیس در مدل‌های تجربی قرار می‌دهد، به

صورتی مشابه، از آنجا که آهن باعث شعله‌ور شدن موکورمایکوزیس در مدل‌های حیوانی می‌شود بهتر است از تجویز آن در بیمار مبتلا به موکورمایکوزیس فعال خودداری شود. انتقال خون معمولاً موجب رهاسازی مقداری آهن آزاد به علت همولیز می‌شود، بنابراین یک رویکرد محافظه‌کارانه به انتقال RBC معقول است.

یکی از شایع‌ترین اشتباهات در مدیریت موکورمایکوزیس، این عقیده است که موکورمایکوزیس باید قبل از اینکه بدخیمی زمینه‌ای بتواند درمان شود، ریشه‌کن گردد. این عقیده می‌تواند منجر به توقف یا به تأخیر انداختن درمان بیماری زمینه‌ای (نقل شیمی درمانی یا پیوند) تا زمان علاج موکورمایکوزیس شود. سه مغالطه این نگرانی را رد می‌کنند. اول، موکورمایکوزیس تا زمانی که ایمنی نزدیک به طبیعی برنگردد، به طور قطع ریشه‌کن نخواهد شد؛ ضد قارچ‌ها یک عملکرد نگهدارنده دارند و غیر محتمل است که تا زمانی که بیماری زمینه‌ای درمان نگردد، علاج‌بخش باشند. دوم، ضد قارچ‌های جدید می‌توانند پیشرفت موکورمایکوزیس را به طور موقت متوقف کنند، و قادر سازند که شیمی درمانی تهاجمی یا پیوند جهت علاج بیماری زمینه‌ای به کار رود. نهایتاً، پیشران اولیه مرگ در چنین بیمارانی معمولاً پیشرفت بیماری زمینه‌ای به دلیل شکست درمان مناسب آن است.

در ابتدا برخی ملاحظات می‌تواند درخصوص تعدیل کردن سطح تهاجمی بودن شیمی درمانی و مدت و میزان نوتروپنی منتج از آن به کار رود. تهاجمی بودن سرکوب ایمنی و درمان ضد قارچی می‌تواند بعداً طی دوره درمان در پاسخ به تغییرات وضعیت بالینی، تنظیم گردد. شیمی درمانی باید به میزان کافی تهاجمی تجویز گردد تا در علاج بیماری زمینه‌ای تلاش شود. این بیماران بسیار پیچیده هستند و مراقبت تیمی چند تخصصی معقول است.

درمان ضدقارچی

درمان اولیه موکورمایکوزیس بایستی بر پایه یک ضدقارچ پلی‌ان باشد (جدول ۲-۲۱۸)، مگر در موارد عفونت خفیف لوکالیزه (برای مثال عفونت جلدی سوپرافاشیال به تنهایی) در بیماران با ایمنی سالم، که به وسیله جراحی برداشته شده است. فرمولاسیون‌های چربی AmB به طور مشخص سمیت کلیوی کمتری از Amb داکسی‌کولات داشته و در

جدول ۲-۲۱۸. گزینه‌های ضدقارچی در درمان موکورمایکوزیس

DRUG	RECOMMENDED DOSAGE	ADVANTAGES AND SUPPORTING STUDIES	DISADVANTAGES
First-Line Antifungal Therapy			
AmB deoxycholate	1.0-1.5 mg/kg once per day	<ul style="list-style-type: none"> >5 decades of clinical experience Inexpensive FDA approved for treatment of mucormycosis 	<ul style="list-style-type: none"> Highly toxic Poor CNS penetration
LAmB	5-10 mg/kg once per day	<ul style="list-style-type: none"> Less nephrotoxic than AmB deoxycholate Better CNS penetration than AmB deoxycholate or ABLC Better outcomes than with AmB deoxycholate in murine models and a retrospective clinical review 	<ul style="list-style-type: none"> Expensive
ABLC	5 mg/kg once per day	<ul style="list-style-type: none"> Less nephrotoxic than AmB deoxycholate Murine and retrospective clinical data suggest benefit of combination therapy with echinocandins 	<ul style="list-style-type: none"> Expensive Possibly less efficacious than LAmB for CNS infection
Second-Line/Salvage Option			
Isavuconazole	200 mg of isavuconazole (372 mg of isavuconazonium sulfate), load q8h x 6 followed by once-daily dosing	<ul style="list-style-type: none"> Efficacy similar to that of LAmB in mouse models FDA approved for treatment of mucormycosis May be a rational empirical option when septate mold vs mucormycosis is not yet established 	<ul style="list-style-type: none"> Much less clinical experience Clinical study supporting approval was small and historically controlled
Posaconazole	200 mg four times per day	<ul style="list-style-type: none"> In vitro activity against the Mucorales, with lower MICs than isavuconazole Retrospective data for salvage therapy in mucormycosis 	<ul style="list-style-type: none"> Substantially lower blood levels than isavuconazole No data on initial therapy for mucormycosis, and no evidence for combination therapy with posaconazole Experience limited, potential use for salvage therapy
Combination Therapy*			
Echinocandin plus lipid polyene	Standard echinocandin doses	<ul style="list-style-type: none"> Favorable toxicity profile Synergistic in murine disseminated mucormycosis Retrospective clinical data suggest superior outcomes for rhino-orbital-cerebral mucormycosis. 	<ul style="list-style-type: none"> Limited clinical data on combination therapy
Lipid polyene plus azole (posaconazole or isavuconazole)	Standard doses	<ul style="list-style-type: none"> Favorable toxicity profile 	<ul style="list-style-type: none"> Limited efficacy data, with no available evidence of superiority vs monotherapy
Triple therapy (lipid polyene plus echinocandin plus azole)	Standard doses	<ul style="list-style-type: none"> Maximal aggressiveness 	<ul style="list-style-type: none"> Limited efficacy data, with no available evidence for superiority vs monotherapy or dual therapy

*Primary therapy should generally include a polyene. Non-polyene-based regimens may be appropriate for patients who refuse polyene therapy or for relatively immunocompetent patients with mild disease (e.g., isolated suprafascial cutaneous infection) that can be surgically eradicated. *Prospective randomized trials are necessary to confirm the suggested benefit (from animal and small retrospective human studies) of combination therapy for mucormycosis. Dose escalation of any echinocandin is not recommended because of a paradoxical loss of benefit of combination therapy at echinocandin doses of ≥ 3 mg/kg per day.

Abbreviations: ABLC, AmB lipid complex; AmB, amphotericin B; CNS, central nervous system; FDA, U.S. Food and Drug Administration; LAmB, liposomal AmB; MIC, minimal inhibitory concentration.

Source: Modified from B Spellberg et al: Clin Infect Dis 48:1743, 2009.

مقدار ۷/۵ یا ۱۰ mg/kg روزانه برای موکورمایکوزیس CNS به علت اینکه که نفوذ داروهای پلی‌ان به مغز کافی نیست، ممکن است در نظر گرفته شود. بالا بردن دوز LAmB به بیشتر از ۱۰ mg/kg در روز فایده‌ای ندارد و دوز ۵ mg/kg در روز برای عفونت‌های غیر مغز احتمالاً کافی است زیرا، این دارو باعث القای متابولیسم خود شده و به صورت متناقضی باعث کاهش سطح دارو می‌شود. افزایش دوز از ABLC بیش از ۵ mg/kg روزانه، به علت فقدان اطلاعات کافی و سمیت بالقوه دارو، توصیه نمی‌شود.

در مطالعات مختلف ترکیبات متنوع پلی‌ان لیپیدی (ABLC و LAmB) به علاوه اکینوکاندین (مثل caspofungin، anidulafungin و micafungin) باعث افزایش میزان بقاء در

دوزهای بالاتر قابل تجویز است و احتمالاً برای این هدف مؤثرتر هستند. آمفوتریسین B لیپوزومی (LAmB) برای درمان عفونت مغز به AmB کمپلکس لیپید (ABLC) ترجیح داده می‌شود، اساس این تصمیم داده‌های گذشته‌نگر بقای بیماران و بالاتر بودن نفوذ به مغز است؛ تفاوت چشمگیری بین این دو دارو در درمان عفونت‌های خارج از مغز وجود ندارد، گرچه LAmB ممکن است از ABLC کمتر نفروتوکسیک باشد.

دوز آغازین در کودکان و بزرگسالان جهت درمان موکورمایکوزیس برای AmB داکسی‌کولات ۱ mg/kg روزانه و ۵ mg/kg روزانه برای AmB لیپوزومال (LAmB) و کمپلکس AmB لیپیدی (ABLC) می‌باشد. افزایش دوز LAmB به

موش‌های مبتلا به موکورمایکوزیس منتشر (شامل بیماری CNS) شده است و در یک مطالعه گذشته‌نگر، استفاده از ترکیب اکینوکاندین - پلی‌ان‌لیپیدی در بیماران مبتلا به موکورمایکوزیس رینو - اربیتال - سربرال (شامل بیماری CNS)، در مقایسه با درمان تک‌دارویی با پلی‌ان، به طور مشخص نتایج بهتری داشته است. به نظر می‌رسد تأثیر اکینوکاندین‌ها کاهش ویرولاس قارچ و کاهش نکروز بافتی و تخریب آن از تهاجم قارچی است. براساس این داده‌ها، برخی متخصصان ترکیب درمانی لیپید پلی‌ان - اکینوکاندین را به عنوان گزینه‌ی خط اول درمان ترجیح می‌دهند. با این حال، حداقل یک مطالعه گذشته‌نگر فایده‌ای در مورد هرگونه رژیم ترکیبی (شامل پلی‌ان - آزول، پلی‌ان - اکینوکاندین، یا سایر موارد) در بیمارانی که به طور اولیه بدخیمی را به عنوان بیماری زمینه‌ای داشتند، نیافتند. در نهایت کارآزمایی‌های کنترل شده تصادفی قطعی جهت تأیید این مسأله که آیا ترکیب دارویی نسبت به تک درمانی در درمان موکورمایکوزیس از نظر کارایی برتری دارد یا خیر، نیاز است. اکینوکاندین‌ها هنگامی که به کار می‌روند باید در دوزهای استاندارد و تأیید شده توسط FDA تجویز شوند زیرا بالا بردن دوز منجر به از دست رفتن کارایی در مدل‌های پیش بالینی شده است.

برخلاف دفراسیروکس، دفراسیروکس (شلاتور آهن) در برابر انواع بالینی موکورال‌ها، به صورت قارچ‌کش عمل می‌کند. در موش‌های مبتلا به DKA و موکورمایکوزیس منتشر، درمان ترکیبی دفراسیروکس - LAmB در بهبود میزان بقا تأثیر سینرژیک داشته است و بار قارچی در مغز را کاهش داده است. متأسفانه یک کارآزمایی کوچک بالینی تصادفی، دو سویه کور فاز ۲ ایمنی درباره‌ی درمان ادجوان با دفراسیروکس (به علاوه LAmB)، افزایش مرگ‌ومیر در بیماران درمان شده با دفراسیروکس را ثبت کرده است. قابل توجه است که جمعیت مورد مطالعه، بیماران مبتلا به بدخیمی فعال بودند و تعدادی از بیماران در این مطالعه دیابت ملیتوس را به عنوان تنها عامل خطر خود داشته‌اند. در نتیجه دفراسیروکس در بیماران مبتلا به بدخیمی فعال، به عنوان درمان، منع مصرف دارد، ولی نقش آن در بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس بدون بدخیمی (شرایطی که کارایی پیش بالینی آن مطلوب بود) ناشناخته باقی می‌ماند. پوساکونازول و ایزاووکونازول تنها آزول‌های تأیید شده

توسط FDA هستند که در محیط خارج از بدن اثرات قابل اعتماد ضدموکورال دارد. با این حال داده‌های محدودی در مورد کارایی تک درمانی پوساکونازول برای موکورمایکوزیس وجود دارد و برخلاف درمان پلی‌ان - اکینوکاندین، اطلاعاتی که از استفاده از رژیم ترکیبی پوساکونازول - پلی‌ان حمایت کند وجود ندارد. گرچه حداقل غلظت‌های مهارتی ایزاووکونازول در برابر موکورال‌ها چهار تا هشت برابر بیشتر از پوساکونازول است، سطح خونی ممکن است با دوز استاندارد ایزاووکونازول از پوساکونازول بیشتر باشد. ایزاووکونازول برای درمان موکورمایکوزیس براساس یک مطالعه کوچک و کنترل شده تاریخی توسط FDA تأیید شده است. به علت این داده‌های محدود، بسیاری متخصصان همچنان باور دارند که پلی‌ان‌های لیپیدی خط اول درمان هستند و ایزاووکونازول - مانند پوساکونازول - بهتر است برای درمان خوراکی step-down در بیمارانی نگه داشته شود که شرایطشان با درمان پلی‌ان بهبود اساسی یافته است یا برای درمان salvage در بیمارانی که نمی‌توانند رژیم‌های بر پایه پلی‌ان را تحمل کنند یا عفونت مقاوم به این رژیم‌ها را دارند. مانند پوساکونازول، داده‌ای برای حمایت از استفاده از رژیم‌های ترکیبی ایزاووکونازول - پلی‌ان به جای منوترابی پلی‌ان یا رژیم ترکیبی پلی‌ان - اکینوکاندین وجود ندارد. برخی متخصصان از درمان سه‌تایی با پلی‌ان، اکینوکاندین و پوساکونازول یا ایزاووکونازول برای بیمارانی استفاده می‌کنند که بیماری گسترده دارند یا بیماریشان با درمان قبلی پیشرفت کرده است. درمان تجربی دوتایی پلی‌ان لیپیدی - آزول یک انتخاب منطقی در بیماری با عفونت‌های کپکی احتمالاً مهاجم است که کپک‌های دارای سپتوم و موکورمایکوزیس هر دو در تشخیص افتراقی قرار دارند و عامل ایتولوژیک هنوز تأیید نشده است. به طور جایگزین، درمان اولیه با تک درمانی ایزاووکونازول ممکن است برای یک دوره مختصر زمانی در بیمار پایدار در صورتی که احساس شود موکورمایکوزیس محتمل است ولی احتمال آن کمتر از عفونت کپکی سپتوم‌دار است، معقول به نظر برسد. نقش تزریق سیتوکین‌های نوترکیب و نوترفیل در درمان اولیه موکورمایکوزیس روشن نیست. البته اثر اصلاح سریعتر شمارش نوترفیل‌ها بر بهبود میزان بقا کاملاً قابل درک است. مطالعات محدود غیرکنترل شده از استفاده از اکسیژن پرفشار در مراکزی با تسهیلات کافی و افراد مجرب

شدید ضدقارچی بهبود یافته است. حتی عفونت CNS اغلب با موفقیت درمان می‌شود. نکته کلیدی نتیجه ممکن است کنترل بیماری زمینه‌ای مستعدکننده فرد باشد.

■ برای مطالعه بیشتر

CORNELYO et al: Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: An initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis* 19:e405, 2019.


PETTRIKOS G et al: Epidemiology of mucormycosis in Europe. *Clin Microbiol Infect* 20(S3):67, 2014.

SPELLBERG B et al: Novel perspectives on mucormycosis: Pathophysiology, presentation, and management. *Clin Microbiol Rev* 18:556, 2005.

SPELLBERG B et al: Combination therapy for mucormycosis: Why, what, and how? *Clin Infect Dis* 54(S1):S73, 2012.

SPELLBERG B et al: Risk factors for mortality in patients with mucormycosis. *Med Mycol* 50:611, 2012.

BONIFAZ A, TIRADO-SANCHEZ A: Cutaneous disseminated and extracutaneous sporotrichosis: Current status of a complex disease. *J Fungi* 3:6, 2017.



۲۱۹

مایکوزهای سطحی و مایکوزهای سیستمیک کمتر شایع

Carol A. Kauffman

مایکوزهای آندمیک (قارچ‌های دوشکلی)

قارچ‌های دوشکلی در سوله‌های محیطی مجزا به صورت کپک یافت شده و کونیدی^۱ تولید می‌کنند، که شکل عفونت‌زای این ارگانیسم است. در بافت‌ها و در دمای بیشتر از ۳۵°C، کپک، تغییر شکل داده و به مخمر تبدیل می‌شود. دیگر مایکوزهای آندمیک مانند هیستوپلاسموزیس، کوکسیدیومیکوزیس و بلاستومیکوزیس به ترتیب در فصل‌های ۲۱۲، ۲۱۳ و ۲۱۴ مورد بحث قرار گرفته‌اند.

حمایت کرده‌اند؛ کارایی آن نامشخص است. همان‌طور که قبلاً بیان شد مطالعه‌ای روی موش‌ها با DKA نشان داد که تجویز سدیم بی‌کربنات، بقای ناشی از موکورمایکوزیس را بهبود بخشید؛ در هر صورت، به علت این‌که انسولین به موش‌ها تجویز نشده بود مرتبط بودن تأثیر درمانی از نظر بالینی نامشخص است.

به طور کلی درمان ضدقارچی در موکورمایکوزیس باید تا زمان رفع تمامی علائم و نشانه‌های بالینی عفونت و برطرف شدن سرکوب ایمنی زمینه‌ای ادامه یابد. در هر حال، پس از چند هفته درمان روزانه در بیمار رو به بهبود از نظر بالینی، تغییر دوز به پل‌ان‌های لیپیدی سه بار در هفته و سپس دو بار در هفته برای درمان نگه‌دارنده منطقی است. در بیماران مبتلا به موکورمایکوزیس که درمان سرکوب‌گر ایمنی دریافت می‌کنند پیشگیری ثانویه ضدقارچی باید تا زمانی که داروی سرکوب‌گر ایمنی مصرف می‌شود ادامه یابد. کاهش به آزارها برای سرکوب مزمن، جایگزین معقولی برای ادامه درمان پل‌ان در این شرایط است، با آغاز دوباره پل‌ان‌ها طی دوره‌های نوتروپنی عمیق.

یک منبع مشترک اشتباه در مدیریت طولانی مدت موکورمایکوزیس، رادیولوژی پیگیری است. آنالیز داده‌های مطالعه DEFEAT mucor نشان داد که پیشرفت زودهنگام رادیوگرافیک (طی ۲ هفته اول) بقای طولانی مدت را پیش‌بینی نمی‌کند. تغییر برنامه درمانی براساس تغییرات اولیه رادیوگرافی می‌تواند منجر به اشتباهات درمانی شود. به عنوان مثال، برای موکورال‌های CNS شایع است که در طی زمان در پارانشیم مغز دچار حفره شوند. این مسأله لزوماً شکست درمان را منعکس نمی‌کند بلکه ترجیحاً ممکن است منعکس‌کننده واکنش‌پذیری افزایش یافته ایمنی نسبت به قارچ خصوصاً در بیماران بهبودیافته از نوتروپنی یا در بیماران با برطرف شدن سرکوب ایمنی باشد. بنابراین معقول به نظر نمی‌رسد که مطالعات سریال رادیوگرافی در دوره کوتاه به عمل آورد و اگر چنین مطالعاتی به دست آمدند، باید با احتیاط با نتایج آنها برخورد کرد. تأکید بیشتر باید بر پاسخ بالینی، به خصوص طی ۲-۴ هفته اول بعد از شروع درمان، باشد.

■ پیش‌آگهی

طی دو دهه گذشته، پیش‌آگهی موکورمایکوزیس اساساً با درمان



شکل ۱-۲۱۹ چندین ضایعه ندولار، که پس از جراحات انگشت اشاره یک پسر جوان با تیغ گل ایجاد شده است؛ نتیجه کشت *S.schenckii* بود.

تشخیص *S.schenckii* معمولاً زمانی که نمونه‌ای از ضایعه جلدی در دمای اتاق تلقیح شود، به آسانی به صورت کپک بر روی آگار Sabouraud رشد می‌کند. بررسی‌های هیستوپاتولوژیک نمونه بیوپسی مخلوطی از واکنش‌های گرانولوماتوز و چرکی را نشان می‌دهد. گاهی با برخی از روش‌های رنگ‌آمیزی خاص می‌توان مخمرهای به شکل سیگار برگ یا بیضی کوچک شکل را مشاهده نمود.

درمان و پیش‌آگهی راهنمای درمان و مدیریت اشکال مختلف عفونت اسپوروتریکوزیس توسط انجمن بیماری‌های عفونی آمریکا منتشر شده است (جدول ۱-۲۱۹). ایتراکونازول داروی انتخابی در درمان اسپوروتریکوزیس جلدی و جلدی - لنفاوی است. فلوکونازول تأثیر کمتری دارد، و ریکونازول مؤثر نیست و پوساکونازول در تعداد اندکی از بیماران موفقیت‌آمیز عمل کرده است. محلول اشباع یدید پتاسیم (SSKI) در درمان عفونت جلدی - لنفاوی در حال ادامه مصرف است چون هزینه کمتری نسبت به ایتراکونازول دارد. با این حال این محلول به علت عوارض ناخواسته آن شامل طعم فلزی، التهاب غدد بزاقی، بثورات پوستی و تب به سختی تحمل می‌شود. تربینافین با دوز بالا ممکن است برای عفونت جلدی - لنفاوی مؤثر باشد. درمان اسپوروتریکوزیس جلدی - لنفاوی به مدت ۴-۲ هفته پس از بهبودی همه ضایعات ادامه می‌یابد و به طور کلی طول درمان ۶-۳ ماه است. میزان موفقیت درمان اسپوروتریکوزیس جلدی -

■ اسپوروتریکوزیس

عامل اتیولوژیک، اپیدمیولوژی و

بیماری‌زایی کمپلکس *Sporothrix Schenckii* از ۶ ارگانیسم که ارتباط نزدیکی دارند تشکیل شده است؛ *S.schenckii* و *S.brasiliensis* گونه‌هایی هستند که اغلب عفونت انسانی را باعث می‌شوند. گونه‌های *Sporothrix* در سراسر دنیا در سطوح پوشیده از خزه، پوشش گیاهی پوسیده و خاک یافت می‌شود. اسپوروتریکوزیس معمولاً افرادی را درگیر می‌کند که در محیط‌های باز کار می‌کنند و مشاغلی مانند ساختمان‌سازی، باغبانی و درخت کاری دارند. حیوانات آلوده می‌توانند *s.schenckii* را به انسان انتقال دهند. یک همه‌گیری بزرگ اسپوروتریکوزیس که در ریودوژانیرو آغاز شد به وسیله‌ی *S.brasiliensis* که در گربه‌ها، که بسیار مستعد این عفونت هستند ردیابی شد، ایجاد شده است. اسپوروتریکوزیس اصولاً به صورت یک عفونت موضعی در پوست و بافت‌های زیرجلدی است که در اثر تلقیح ترومایی کونیدی در بافت ایجاد می‌شود. اسپوروتریکوزیس مفصلی - استخوانی ناشایع بوده و اغلب در مردان میان‌سال الکلی رخ می‌دهد و اسپوروتریکوزیس ریوی تقریباً به صورت انحصاری در افراد مبتلا به COPD که ارگانیسم را از محیط استنشاق کرده‌اند، ایجاد می‌شود. شکل منتشر بیماری تقریباً همیشه در بیمارانی که دچار سرکوب ایمنی شدید هستند، مخصوصاً مبتلایان به AIDS، رخ می‌دهد.

تظاهرات بالینی و تشخیص افتراقی

پس از تلقیح ارگانیسم، یک پاپول در محل ظاهر می‌شود که معمولاً به صورت زخمی در می‌آید، ولی چندان دردناک نیست. ضایعات مشابه متعاقباً در طول کانال‌های لنفاوی پروگزیمال به مبدأ ضایعه ایجاد می‌شوند (شکل ۱-۲۱۹). برخی از بیماران دچار یک ضایعه جلدی ثابت به صورت زگیل یا زخم می‌شوند که به صورت موضعی، بدون انتشار لنفاوی باقی می‌ماند. تشخیص‌های افتراقی اسپوروتریکوزیس جلدی - لنفاوی شامل: نوکاردیوزیس، تولارمی، عفونت مایکوباکتریایی غیرسل (مخصوصاً ناشی از مایکوباکتریوم مارینیوم) و لیشرمانیاز است. اسپوروتریکوزیس مفصلی - استخوانی می‌تواند به صورت سینوویت مزمن یا آرتریت سپتیک ظاهر شود. اسپوروتریکوزیس ریوی بایستی از سل و دیگر پنومونی‌های قارچی افتراق داده شود. تعداد زیاد ضایعات پوستی اولسراتیو، با یا بدون انتشار به احشاء (شامل CNS) مشخصه اسپوروتریکوزیس منتشر هستند.

تشخیص تشخیص براساس رشد شکل کپک *P. brasiliensis* در محیط کشت در دمای اتاق تعیین می‌شود. تشخیص احتمالی را می‌توان براساس مشاهده مخمرهای دارای دیواره ضخیم با جوانه‌های چندگانه باریک گردنی که حلقه‌وار به هم متصل شده‌اند، در مواد چرکی یا بیوسی بافتی، مطرح کرد.

درمان و پیش‌آگهی ایترکونازول درمان انتخابی پاراکوکسیدیوئیدومایکوزیس است (جدول ۱-۲۱۹). ووریکونازول و پوساکونازول نیز مؤثر هستند. سولفانامیدها برای سال‌ها به کار رفته‌اند و کم هزینه‌ترین داروها هستند؛ اما پاسخ به آن‌ها آهسته‌تر بوده و با عود بیشتری همراه است. بیماران شدیداً بدحال بایستی در ابتدا با آمفوتریسین B درمان شوند. بیماران مبتلا به پاراکوکسیدیوئیدومایکوزیس پاسخ بسیار خوبی به درمان می‌دهند، اما فیروز ریوی معمولاً در فرم مزمن بیماری پیش‌رونده است.

■ تالارومایکوزیس (پنی‌سیلیوزیس)

عامل اتیولوژی، اپیدمیولوژی،

وبیماری‌زایی *Talaromyces marneffei*

(قبلاً *penicillium marneffei*) یک قارچ دو شکلی حرارتی است، که در خاک مناطق مشخصی از ویتنام، تایلند و چندین کشور دیگر آسیای جنوب شرقی آندمیک است. اپیدمیولوژی تالارومایکوزیس در ارتباط تنگاتنگ با موش‌های چوب خیزران است. این موش‌ها با قارچ آلوده می‌شوند، اما به ندرت علائمی از بیماری نشان می‌دهند. بیماری غالباً در افراد مقیم مناطق روستایی که در آن این نوع موش‌ها یافت می‌شوند، ایجاد می‌شود، اما هیچ شواهدی از انتقال مستقیم عفونت از موش به انسان یافت نشده است. عفونت در میزبان با ایمنی سالم نادر بوده و اکثر موارد بیماری در افرادی گزارش شده است که مبتلا به ایدز پیش‌رونده هستند. عفونت در اثر استنشاق کونیدی‌ها از محیط ایجاد می‌شود. ارگانسیم‌ها در ریه به فاز مخمری تبدیل شده و سپس از طریق گردش خون به سیستم رتیکولواندوتلیال انتشار می‌یابند.

تظاهرات بالینی تظاهرات بالینی تالارومایکوزیس شبیه

علائم هیستوپلاسموزیس منتشر بوده و شامل: تب، خستگی، کاهش وزن، تنگی نفس، لنفادنوپاتی، هپاتواسپلنومگالی و ضایعات پوستی که به صورت پاپول‌های اغلب نافدار بوده و

لنفای ۹۰-۱۰۰٪ است.

اشکال ریوی و مفصلی - استخوانی اسپوروتریکوزیس با ایتراکونازول، حداقل به مدت ۱ سال درمان می‌شوند. عفونت ریوی شدید و اسپوروتریکوزیس منتشر (از جمله درگیری CNS)، باید در ابتدا با آمفوتریسین B درمان شده و در صورت ایجاد بهبودی درمان با ایتراکونازول ادامه می‌یابد. بیماران مبتلا به ایدز نیازمند درمان سرکوب‌گرانه مادام‌العمر با ایتراکونازول هستند. این اشکال اسپوروتریکوزیس پاسخ ضعیفی به درمان ضدقارچی می‌دهند.

■ پاراکوکسیدیوئیدومایکوزیس

عامل اتیولوژیک، اپیدمیولوژی، و

بیماری‌زایی *Paracoccidioides*

brasiliensis و قارچ کمتر گزارش شده

پاراکوکسیدیوئید *Lutzii* یک قارچ حرارتی دو شکلی است، که در مناطق مرطوب آمریکای مرکزی و جنوبی، مخصوصاً برزیل، یافت می‌شود. نسبت ابتلا مرد به زن از ۱:۱۴ تا ۱:۷۰ در گزارشات مختلف متفاوت است. اکثر بیماران مردان میان‌سال یا مسن از مناطق روستایی هستند. پاراکوکسیدیوئیدومایکوزیس در اثر استنشاق کونیدی‌هایی که به صورت آئروسول درآمده‌اند و در محیط هستند، ایجاد می‌شود. در اکثر بیماران بیماری به ندرت در زمان عفونت اولیه ایجاد می‌شود و معمولاً سال‌ها بعد، احتمالاً بعد از فعالیت دوباره عفونت نهفته بروز می‌کند.

تظاهرات بالینی دو سندرم عمده در ارتباط با

پاراکوکسیدیوئیدومایکوزیس وجود دارند: فرم حاد یا نوجوانی و فرم مزمن یا بزرگسالی. فرم حاد شایع نیست و بیشتر در افراد زیر ۳۰ سال رخ می‌دهد و عمدتاً به صورت عفونت منتشر سیستم رتیکولواندوتلیال ظاهر می‌یابد. افراد دچار سرکوب ایمنی نیز ممکن است دچار این شکل بیماری که سریعاً پیش‌رونده است، شوند. شکل مزمن پاراکوکسیدیوئیدومایکوزیس تقریباً ۹۰٪ موارد این بیماری را در بر گرفته و غالباً مردان مسن‌تر را درگیر می‌کند. تظاهرات اولیه آن به صورت بیماری پیش‌رونده ریوی عمدتاً در لوپ‌های تحتانی ریه، با فیروز و ضایعات جلدی مخاطی اولسراتیو و ندولار که عمدتاً در غشاهای مخاطی مجرای تنفسی فوقانی است و می‌بایست از لیشمانیا (فصل ۲۲۶) و کارسینوم سلول سنگفرشی (فصل ۷۶) افتراق داده شوند.

جدول ۱-۲۱۹. درمان پیشنهادی مایکوزهای آندمیک

بیماری	خط اول درمان	درمان جایگزین / توضیحات
اسپوروتریگوزیس		
جلدی - جلدی لنفاوی	ایتراکونازول ۲۰۰ mg/d تا ۴-۲ هفته پس از بهبود ضایعات	SSKI، دوز افزایش یافته ^a تربینافین ۵۰۰ mg دو بار در روز
ریوی، استخوانی - مفصلی	ایتراکونازول ۲۰۰ mg دو بار در روز به مدت ۱۲ ماه	Amb لیپیدی ^b برای بیماری شدید ریوی تا زمان بهبود و سپس ایتراکونازول
منتشر، CNS	Amb ^b لیپیدی، ۴-۶ هفته	ایتراکونازول ۲۰۰ mg دو بار در روز پس از Amb به مدت ۱۲ ماه
ایتراکونازول نگهدارنده برای مبتلایان به ایدز: ۲۰۰ mg/dl تا زمانی که شمارش سلولهای CD4+ T به مدت ۱۲ ماه یا بیشتر، بالای ۲۰۰/μL باشد.		

پاراوکسیدین و مایکوزیس

مزمین (فرم بزرگسالان)	ایتراکونازول ۲۰۰-۱۰۰ mg/d، ۱۲-۶ ماه	ووریکونازول ۲۰۰ mg دو بار در روز برای ۶ تا ۱۲ ماه
حاد (فرم نوجوانی)	Amb ^c ، یا Amb لیپیدی ^b تا زمان بهبودی	پوساکونازول ۳۰۰ mg در روز برای ۶ تا ۱۲ ماه TMP-SMX، ۱۶۰/۸۰۰ میلی گرم دو بار در روز، ۱۲-۳۶ ماه
ایتراکونازول، ۲۰۰ mg دو بار در روز پس از Amb به مدت ۱۲ ماه و ووریکونازول یا پوساکونازول در دوزهای ذکر شده در بالا ممکن است به کار رود		

آلارومایکوزیس (پنی سیلیوزیس)

خفیف یا متوسط	ایتراکونازول، ۲۰۰ میلی گرم دو بار در روز برای ۱۲ هفته	ووریکونازول، ۲۰۰ mg دو بار در روز
شدید	Amb ^c یا Amb لیپیدی ^b تا زمان بهبودی	ایتراکونازول، ۲۰۰ mg دو بار در روز پس از Amb به مدت ۱۲ هفته
درمان نگه دارنده (ایدز)	۲۰۰ mg/d تا زمانی که شمارش سلولهای CD4+ T برای ۶ ماه یا بیش تر بالاتر از ۱۰۰/μL باشد.	

a. دوز شروع ۵ تا ۱۰ قطره سه بار در روز با آب یا آب میوه. دوز از هر هفته ۱۰ قطره در هر دوز، تا ۵۰-۴۰ قطره سه بار در روز در صورت تحمل افزایش می یابد.

b. دوز از لیید ۵-۴ mg/kg Amb روزانه است؛ در صورت درگیری سیستم عصبی مرکزی دوزهای بالاتر باید استفاده شود.

c. دوز از deoxycholate ۱-۰ mg/kg Amb روزانه است.

اختصارات: SSKI: محلول اشباع شده پتاسیم یدید، TMP-SMX: تری متوپریم - سولفامتوکسازول.

احشایی کانونی نیز به خصوص در بیماران دچار سرکوب ایمنی رخ می‌دهند.

شبه مولوسکوم کونتازیوزوم (فصل ۱۹۶) است، می‌باشد.

تشخیص تالارومایکوزیس به وسیله کشت *T.marneffe* از نمونه خون یا بیوپسی پوست، مغز استخوان یا عقده لنفاوی تشخیص داده می‌شود. ارگانیسم معمولاً در عرض یک هفته به صورت کپک‌هایی که رنگ‌دانه قرمز مشخص ایجاد و داخل آگار منتشر می‌کنند، رشد می‌کند. در بررسی‌های هیستوپاتولوژیک بافت‌ها و اسمیرهای خون یا نمونه ضایعات پوستی، ارگانیسم‌های شبه مخمر بیضی شکل را می‌توان دید که دارای تیغه مرکزی بوده و مشاهده آن‌ها سریعاً نشان‌گر تشخیص احتمالی است.

درمان و پیش‌آگهی در عفونت خفیف یا متوسط ایتراکونازول درمان انتخابی است، و وریکونازول نیز می‌تواند استفاده شود. بیماران با بیماری شدید بایستی ابتدا با AmB درمان شوند، تا زمانی که شرایط آن‌ها بهبود یابد، و سپس درمان به ایتراکونازول تغییر یابد (جدول ۱-۲۱۹). در بیماران مبتلا به AIDS درمان سرکوب‌گرانه با ایتراکونازول، تا زمانی که تعداد سلول‌های $CD4^+$ به بالای ۱۰۰ سلول در هر میکرولیتر به مدت حداقل ۶ ماه برسد، توصیه می‌شود. تالارومایکوزیس منتشر معمولاً در صورت عدم درمان کشنده است و با درمان میزان مرگ و میر آن حدود ۱۰٪ است.

فائو هیفو مایکوزیس‌ها

در این ارگانیسم‌های شایع خاک (که قارچ‌های دما تیاکوس یا قهوه‌ای - سیاه نیز نامیده می‌شوند)، و فائو هیفو مایکوزیس را ایجاد می‌کنند وجود ملانین باعث می‌شود هیف‌ها و کونیدی‌ها به رنگ تیره درآیند. عبارت فائو هیفو مایکوزیس برای توصیف هر عفونت ایجاد شده با کپک‌های رنگی به کار می‌رود. این تعریف شامل دو سندرم خاص: یومایستوما و کروموبلاستومایکوزیس، و همچنین شامل کلیه عفونت‌های ایجاد شده با این ارگانیسم‌ها، می‌باشد. ذکر این نکته ضروری است که یومایستوما می‌توانند توسط کپک‌های شفاف و همچنین کپک‌های قهوه‌ای - سیاه ایجاد شوند و تنها نیمی از تمام موارد مایستوما توسط قارچ‌ها ایجاد می‌شوند. عامل بقیه موارد اکتینومیسیت‌ها هستند (فصل ۱۷۴). اکثر قارچ‌های دما تیاکوس پس از تلقیح مستقیم باعث ایجاد عفونت موضعی زیرجلدی می‌شوند، اما عفونت منتشر و عفونت‌های جدی

عوامل اتیولوژیک، اپیدمیولوژی و بیماری‌زایی تعداد زیادی از کپک‌های رنگی می‌توانند در انسان عفونت ایجاد کند. همه آن‌ها در خاک یا گیاهان یافت می‌شوند و برخی باعث ایجاد بیماری‌های مهم گیاهی (از نظر اقتصادی) می‌شوند. گونه‌های *Curvularia*، *Wangiella*، *Exphiala* و *Alternaria* شایع‌ترین کپک‌هایی هستند که عفونت با آن‌ها در انسان گزارش شده است. در سال ۲۰۱۲ گونه‌های *Exserohilum* باعث یک اپیدمی بزرگ در ایالات متحده از عفونت‌های شدید و گاه‌ا کشنده CNS متعاقب تزریق متیل‌پردنیزولون آلوده به این قارچ، شده‌اند. شایع‌ترین علت یومایستوما گونه‌های *Madurella* هستند: گونه‌های *Fonsecaea*، *phialophora* و *cladophialophora* مسئول ایجاد اکثر موارد کروموبلاستومایکوزیس‌ها هستند. عفونت‌های ناشی از کپک‌های دما تیاکوس توسط استنشاق، تلقیح تروماتیک به چشم یا پوست یا تزریق داروی آلوده کسب می‌شوند. ملانین یک عامل ویرولانس برای تمام کپک‌های رنگی است. چندین ارگانیسم، مخصوصاً *Cladophialophora bantiana* و *Rhinoctadiella mackerziei* (Neurotropic) هستند و احتمالاً باعث ایجاد عفونت CNS می‌شوند. در بیمار دچار ضعف ایمنی یا تزریق مستقیم کپک رنگی به یک ساختار عمقی، این ارگانیسم‌ها فرصت‌طلب شده و به عروق خونی مهاجم می‌کنند و عفونت‌های فرصت‌طلب شناخته شده نظیر آسپرژیلوزیس را تقلید می‌نمایند. یومایستوما و کروموبلاستومایکوزیس به وسیله‌ی تلقیح از راه پوست کسب می‌شوند. این دو سندرم تقریباً به طور کامل در مناطق گرمسیری و نیمه گرمسیری دیده شده و اغلب در کارگران روستایی که مرتباً با ارگانیسم‌ها مواجه می‌شوند، رخ می‌دهند.

تظاهرات بالینی کپک‌های دما تیاکوس (Dematiaceous) شایع‌ترین دلیل سینوزیت‌های قارچی آلرژیک و دلیل کمتر شایع سینوزیت‌های قارچی مهاجم هستند. کراتیت در اثر تلقیح تروماتیک در قرنیه ایجاد می‌شود. حتی در بسیاری از بیماران دچار سرکوب ایمنی، ورود عفونت از پوست تنها منجر به ضایعات ندولار لوکالیزه در محل ورود می‌شود. دیگر بیماران دچار سرکوب ایمنی دچار پنومونی، آبسه مغزی یا عفونت منتشر

جدول ۲-۲۱۹. درمانان پیشنهادی فائو هیفوما یکوزیس ها و عفونت های فرصت طلب

بیماری	درمان خط اول	جایگزین ها / نکات
فائو هیفوما یکوزیس ها و ریکونازول،	۲۰۰ mg دوبار در روز	AmB لیپیدی ممکن است روی برخی گونه های کپک مؤثر باشد.
پوساکونازول،	۳۰۰ mg روزانه	
فوزاریوزیس	وریکونازول، ۲۰۰-۳۰۰ mg	AmB لیپیدی به علاوه
	دوبار در روز	وریکونازول یا
	AmB لیپیدی،	پوساکونازول
	۵ mg/kg هر روز	توسط برخی پزشکان برای درمان اولیه استفاده می شود.
Scedosporiosis / lomentosporiosis	وریکونازول، ۲۰۰-۳۰۰ mg	به AmB حساس نیست.
	دوبار در روز	Lomentospora
	پوساکونازول،	Prolificans به
	۳۰۰ mg روزانه	تقریباً همه داروهای ضد قارچی مقاوم است.
تریکوسپورونوزیس	وریکونازول، ۲۰۰-۳۰۰ mg	پوساکونازول، ۳۰۰ mg روزانه
	دوبار در روز	

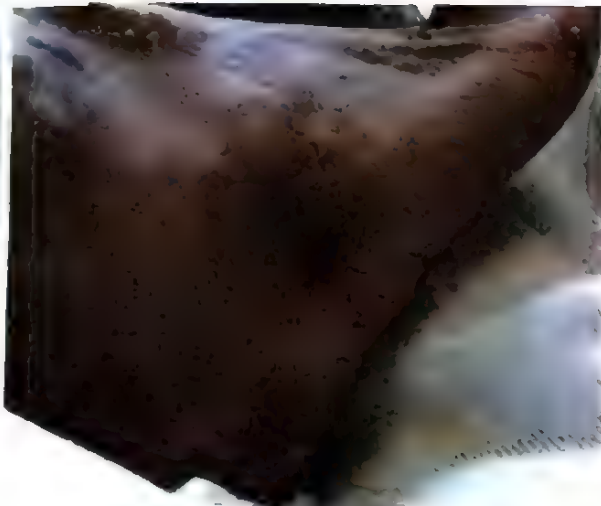
درمان عفونت های منتشر و احشایی کانونی با قارچ های قهوه ای - سیاه براساس محل و گسترش عفونت، نتایج تست های آزمایشگاهی و تجربیات بالینی با ارگانیسم عفونت زای خاص می باشد. AmB در مورد بسیاری از این ارگانیسم ها مؤثر نیست اما به طور موفقیت آمیزی در مورد برخی دیگر استفاده شده است

می شوند. در همه گیری ذکر شده در بالا تزریق اپی دورال گلوکوکورتیکوئیدهای آلوده به *Exserohilum* منجر به مننژیت، سکتة مغزی قاعده ای، آبسه و فلگمون اپی دورال، استئومیلیت مهرهای و آراکتوئیدیت شده است.

یوماستوما یک عفونت جلدی و زیرجلدی مزمن است که معمولاً در اندام های تحتانی ایجاد شده و مشخصه ی آن تورم، ایجاد مجاری سینوسی و ظهور دانه هایی است، که در واقع کولونی های قارچ هستند که از مجرای سینوس خارج شده اند. با پیشرفت عفونت، فاسیا و ساختار استخوانی مجاور نیز درگیر می شوند. بیماری کند و بدشکل بوده و به آهستگی در طول چند سال پیشرفت می کند. عوارض بیماری شامل شکستگی های استخوان های عفونی و اضافه شدن عفونت های باکتریایی است. کروموبلاستوما یک عفونت کُند زیرجلدی است که با ضایعات بدون درد ندولار، زگیل مانند یا شبه پلاک مشخص می شود که غالباً در اندام های تحتانی ایجاد شده و به آهستگی در طول چند ماه یا چند سال رشد می کند. درگیری ساختارهای مجاور عفونت، مانند آنچه در یوماستوما دیده می شود، به ندرت اتفاق می افتد. عوارض بلندمدت بیماری شامل اضافه شدن عفونت باکتریایی، لنفادم مزمن و (به ندرت) ایجاد کارسینوم سلول سنگ فرشی است.

تشخیص تشخیص دقیق عفونت با یک کپک رنگی، به وسیله ی رشد ارگانیسم در کشت محقق می شود، که برای افتراق عفونت با کپک شفاف (مثل اسپریلوس یا فوزاریوم) از آنچه توسط کپک رنگی ایجاد می گردد، ضروری است. تشخیص تجربی بالینی مایستوما را می توان هنگامی که بیمار دچار ضایعاتی با مشخصات تورم، مجاری سینوسی و دانه ای است، مطرح نمود. بررسی هیستوپاتولوژیک و کشت برای اطمینان از اینکه عامل بیماری یک کپک است نه اکتینومیسیت، ضروری است. در کروموبلاستومیکوزیس، تشخیص براساس مشاهده هیستولوژیک اجسام اسکلوئوتیک (اشکال قارچی قهوه ای تیره، با دیواره ضخیم و تیغه دار که مشابه مخمرهای بزرگ هستند) در بافت تعیین می شود؛ کشت نوع کپک رنگی عامل عفونت را تعیین می کنند. استفاده از PCR در تشخیص عفونت های ناشی از کپک های دمایاتاکوس در حال افزایش است، اما این روش تنها در آزمایشگاه های مرجع قارچ شناسی در دسترس است.

درمان و پیش آگهی انتخاب داروی ضد قارچی برای



شکل ۲-۲۱۹ ضایعات نکروتیک و دردناک در پا که طی یک هفته در خانمی مبتلا به لوسمی حاد که برای ۲ ماه نوتروپنیک بود، ایجاد شد. گونه‌های فوزاریوم در کشت نمونه بیوپسی، رشد کردند.

ایمنی مشخص، شناخته شده‌اند. اکثر عفونت‌های انسانی متعاقب استنشاق کونیدی‌ها رخ می‌دهد اما بلعیدن و تلقیح مستقیم نیز می‌تواند منجر به بیماری شود. یک همه‌گیری از کراتیت شدید فوزاریومی در میان استفاده‌کنندگان از لنزهای تماسی نرم به دنبال استفاده از یک مارک مشخص از محلول لنز ایجاد شده بود. عفونت منتشر اغلب در بیماران مبتلا به بدخیمی خونی، دارای نوتروپنی، و دریافت‌کنندگان پیوند سلول‌های بنیادی خونساز یا پیوند اعضا توپیر یا دچار سوختگی شدید، دیده می‌شود.

تظاهرات بالینی در افراد با ایمنی سالم، گونه‌های فوزاریوم باعث ایجاد عفونت موضعی در اعضا مختلف می‌شوند. این ارگان‌ها معمولاً باعث ایجاد کراتیت قارچی می‌شوند که می‌تواند به اتاقک قدامی چشم گسترش یافته و باعث از دست رفتن بینایی شود، و نیازمند پیوند قرنیه خواهد بود. انیکوماایکوزیس ناشی از گونه‌های فوزاریوم، در حالی که اساساً در بیماران با ایمنی سالم مزاحمت ایجاد می‌کند، یک منبع انتشار خونی بوده و می‌بایست به شدت ردیابی شده و در بیماران نوتروپنیک درمان شود. در بیمارانی که شدیداً دچار سرکوب ایمنی هستند، فوزاریوزیس با تهاجم به عروق همراه بوده و تظاهرات بالینی آن شبیه آسپرژیلوزیس است. عفونت ریوی با ضایعات ندولار چند گانه مشخص می‌شود. عفونت سینوس‌ها

(جدول ۲-۲۱۹). ایتراکونازول، وریکونازول یا پوساکونازول در درمان عفونت‌های موضعی قابل استفاده هستند. در عفونت درگیر کننده CNS داروی ارجح ووریکونازول است زیرا این دارو به غلظت‌های کافی در آن مکان می‌رسد. وریکونازول یا پوساکونازول در عفونت منتشر قابل استفاده است و فرمولاسیون تزریقی و خوراکی (با جذب مناسب) دارد. عفونت‌های احشایی کانونی و منتشر مخصوصاً با درگیری CNS با میزان مرگ و میر بالایی همراه است.

درمان یومایستوم و کروموبلاستوماایکوزیس شامل هم برداشتن ضایعات به روش جراحی و هم درمان ضدقارچی است. برداشتن ضایعات از راه جراحی اگر پیش از انتشار وسیع بیماری انجام شود، بسیار مؤثر خواهد بود. در کروموبلاستوماایکوزیس، جراحی کرایو و لیزر درمانی با موفقیت‌های متغیری همراه بوده‌اند. یومایستوما با ایتراکونازول، ووریکونازول، پوساکونازول و با شیوع کمتر تربینافین با میزان متغیر موفقیت درمان شده است. ایتراکونازول، تربینافین و فلوستوزین جهت درمان کروموبلاستوماایکوزیس مجدداً با میزان متغیر موفقیت به کار رفته‌اند. کروموبلاستوماایکوزیس و یومایستوما عفونت‌های مزمن کندی هستند که علاجتشان دشوار است و هزینه درمان ضد قارچی می‌تواند بسیار گران باشد.

عفونت‌های قارچی فرصت طلب

سه جنس از کپک‌های شفاف (غیررنگی) شامل فوزاریوم، سودوسپوریوم و Lomentospora و یک جنس شبه مخمر به نام تریکوسپورون، پاتوژن‌های غالب در بیماران دچار سرکوب ایمنی هستند. عفونت‌های تهاجمی ایجاد شده توسط این کپک‌های شفاف در تظاهرات بالینی خود و ظاهر هیستوپاتولوژیک خود در بافت‌ها، از آسپرژیلوزیس تقلید می‌کنند. در افراد با ایمنی سالم این قارچ‌ها باعث ایجاد عفونت موضعی در پوست، ساختمان‌های پوست و بافت‌های زیرجلدی می‌شوند، اما نقش آن‌ها در ایجاد عفونت در افراد دچار سرکوب ایمنی در این بخش مورد تأکید خواهد بود.

■ فوزاریوزیس

عامل اتیولوژیک، اپیدمیولوژی و

بیماری‌زایی گونه‌های فوزاریوم که در همه جای دنیا در خاک و گیاهان یافت می‌شوند به عنوان عمده‌ترین عوامل فرصت طلب در بیماران دچار سرکوب



■ سدوسپوریوزیس (Scedosporiosis) و Lomentosporiosis

عامل اتیولوژیک، اپیدمیولوژی و بیماری‌زایی کمپلکس *Scedosporium apiospermum* که از چندین گونه مرتبط تشکیل شده است، بیشتر به عنوان علت عفونت انسانی گزارش شده است تا *Lomentospora prolificans* که سابقاً *Scedosporium prolificans* نامیده می‌شد؛ ولی هر دو پاتوژن‌های اصلی در میزبان‌های دچار نقص ایمنی هستند و باعث پنومونی، عفونت منتشر و آبسه مغزی می‌شوند. ارگانیسم‌های کمپلکس *S. apiospermum* در مناطق معتدل دنیا در فلات‌های جذروم‌دی، باتلاق‌ها، تالاب‌ها، کودهای کشاورزی و خاک یافت می‌شود. *L. prolificans* نیز در خاک پیدا می‌شود اما از نظر جغرافیایی محدودتر است. عفونت غالباً در اثر استنشاق کونیدی‌ها ایجاد می‌شود، اما تلقیح مستقیم در پوست یا چشم نیز ممکن است رخ دهد.

تظاهرات بالینی در افراد با ایمنی سالم، گونه‌های سدوسپوریوم و لومتوسپورا دلیل غالب ایجاد یوماستوما هستند. کراتیت در اثر تلقیح اتفاقی در قرنیه یک عفونت تهدید کننده بینایی است. در بیماران مبتلا به بدخیمی‌های خونی (به خصوص لوسمی حاد یا نوتروپنی)، دریافت کنندگان پیوند اعضا توپر یا سلول هماتوپوئیتیک، و بیمارانی که گلوکوکورتیکوئید دریافت می‌کنند، این ارگانیسم‌ها به عروق تهاجم دارند و باعث ایجاد پنومونی و عفونت منتشر می‌شوند. عفونت ریوی علائمی شبیه اسپرژیلوزیس دارد؛ ندول‌ها، حفره‌ها و ارتشاح در لوپ‌ها شایع هستند. عفونت منتشر، پوست، قلب، مغز و بسیاری دیگر از اعضا را درگیر می‌کند. ضایعات پوستی به اندازه آنچه که در فوزاریوزیس دیده می‌شود شایع یا دردناک نیستند.

تشخیص تشخیص بر پایه رشد گونه‌های سدوسپوریوم یا لومتوسپورا از بافت گرفتار و مشاهده تهاجم عفونت به وسیله تکنیک‌های هیستولوژیک استوار است که هیف‌های تیغه‌دار را در بافت نشان می‌دهند. شواهد کشت ضروری است به این جهت که افتراق این کپک‌ها از اسپرژیلوس در بافت‌ها مشکل است. مشاهده تهاجم بافتی نیز ضروری بوده، به این علت که این کپک‌های منتشر در محیط تنها ممکن است آلودگی ایجاد کرده یا کولونی تشکیل دهند. *L. prolificans* می‌تواند در کشت خون رشد کند اما *S. apiospermum* معمولاً قادر نیست.

احتمال دارد منجر به تهاجم به ساختارهای مجاور شود. فوزاریوزیس منتشر عمدتاً در بیماران نوتروپنیک مبتلا به بدخیمی‌های خونی و دریافت‌کنندگان پیوند سلول‌های هماتوپوئیتیک آلونژیک، مشاهده می‌شود. ضایعات پوستی فوزاریوزیس منتشر از اسپرژیلوزیس منتشر متفاوت است به طوری که ضایعات پوستی در فوزاریوزیس بی‌نهایت شایع و این ضایعات در فوزاریوزیس ندولار یا نکروتیک بوده و معمولاً دردناک هستند و در طول زمان در نواحی مختلف ظاهر می‌شوند (شکل ۲-۲۱۹).

تشخیص رویکرد تشخیصی معمولاً شامل جمع‌آوری شواهدی از رشد گونه‌های فوزاریوم از بافت‌های گرفتار و مشاهده تهاجم بافتی با تکنیک‌های هیستوپاتولوژیک که در آن هیف‌های تیغه‌دار در بافت دیده می‌شود، است. افتراق ارگانیسم از گونه‌های اسپرژیلوس در بافت مشکل است؛ بنابراین، تشخیص به وسیله کشت ضروری است. یک سرخ تشخیصی بسیار کمک کننده رشد در کشت خون است که در ۵۰٪ بیماران مبتلا به فوزاریوزیس منتشر مثبت است.

درمان و پیش‌آگهی گونه‌های فوزاریوم به بسیاری از داروهای ضدقارچی مقاوم هستند. یک فرمولاسیون چربی AmB، ووریکونازول یا پوساکونازول داروهای توصیه شده هستند. بسیاری از پزشکان از AmB با فرمولاسیون لیپیدی به همراه ووریکونازول یا پوساکونازول استفاده می‌کنند، زیرا در زمان لزوم آغازشدن درمان اطلاعاتی در مورد حساسیت ارگانیسم به داروها موجود نیست و همیشه پیش‌بینی کننده پاسخ بالینی نمی‌باشد. سطوح سرمی دارو در مورد آزارها، برای اطمینان از جذب کافی، و در مورد ووریکونازول، برای اجتناب از سمیت دارویی، باید پایش شود. میزان مرگ و میر در فوزاریوزیس منتشر بالا بوده و در حدود ۸۵٪ است. با بهبود درمان‌های ضدقارچی که امروزه در دسترس است، میزان مرگ و میر به حدود ۵۰٪ کاهش یافته است. با این حال در صورت پایدارماندن نوتروپنی میزان مرگ و میر به ۱۰۰٪ خواهد رسید.

تشخیص تشخیص عفونت تریکوسپورون سیستمیک براساس رشد ارگاناسم از بافت‌های گرفتار یا خون است. بررسی‌های هیستوپاتولوژیک از ضایعات پوست که مخلوطی از اشکال مخمر، آرتروکونیدی و هیف‌ها را نشان می‌دهد، می‌تواند منجر به تشخیص احتمالی زودرس این بیماری شود. تست سرمی اگلوتیناسیون لاتکس برای آنتی‌ژن کریبتوکوکی ممکن است در بیماران مبتلا به تریکوسپورونوزیس منتشر مثبت باشد به این دلیل که *T. asahii* و کریبتوکوکوس نشوورمانس آنتی‌ژن‌های پلی‌ساکاریدی مشترکی دارند.

درمان و پیش‌آگهی میزان پاسخ درمانی به AmB نامیدکننده بوده است و بسیاری از *Trichosporon* های جدا شده، در محیط آزمایشگاه مقاوم بوده‌اند. ووریکونازول داروی ضدقارچ انتخابی است. میزان مرگ و میر برای عفونت *Trichosporon* منتشر بالا بوده و حدود ۷۰٪ است، اما با استفاده از ووریکونازول رو به کاهش نهاده است. با این حال بیماران که همچنان نوتروپنیک بمانند، احتمالاً در اثر این عفونت از پای در خواهند آمد.

عفونت‌های جلدی سطحی

عفونت‌های قارچی پوست و ساختمان‌های پوستی، توسط مخمرها و کپک‌هایی ایجاد می‌شوند که بافت‌های عمقی‌تر تهاجم نداشته و صرفاً بیشتر با قرارگرفتن در لایه‌های سطحی پوست، فولیکول‌های مو و ناخن ایجاد بیماری می‌کنند. این عوامل شایع‌ترین عفونت‌های قارچی انسان هستند، اما به ندرت باعث ایجاد یک عفونت جدی می‌شوند.

■ عفونت‌های مخمری

عامل اتیولوژیک، اپیدمیولوژی و بیماری‌زایی گونه‌های *Malassezia*، عمدتاً *M. Furfur* و *M. pachydermatis*، مخمرهای چربی دوست هستند که عموماً فقط باعث عفونت‌های پوستی خفیف می‌گردند اما گهگاه می‌توانند باعث عفونت مهاجم شوند. گونه‌های *Malassezia* بخشی از فلور بومی انسانی هستند که در لایه شاخی پشت، قفسه سینه، پوست سر و صورت - مناطق دارای غدد سباسه زیاد - یافت می‌شود. این ارگاناسم‌ها به زیر لایه‌ی شاخی تهاجم نمی‌کنند و در صورت ایجاد، تنها پاسخ التهابی خفیفی ایجاد می‌کنند.

درمان و پیش‌آگهی گونه‌های سودوسپوروم و لومنتوسپورا به AmB، اکینوکاندین‌ها و برخی آزول‌ها مقاوم هستند. داروی انتخابی برای *S. apiospermum*، وریکونازول بوده و پوساکونازول نیز برای این عفونت استفاده شده است. *L. prolificans* در محیط آزمایشگاه تقریباً به همه داروهای ضد قارچی موجود مقاوم است؛ اضافه کردن داروهایی از قبیل تربینافین به رژیم وریکونازول نیز امتحان شده است زیرا اطلاعات آزمایشگاهی پیشنهادکننده اثر سینرژیک در مقابل برخی گونه‌های *L. prolificans* است. میزان مرگ و میر برای *S. apiospermum* مهاجم حدود ۵۰٪ و برای *L. prolificans* مهاجم ۸۵-۱۰۰٪ است.

■ تریکوسپورونوزیس

عامل اتیولوژیک، اپیدمیولوژی و بیماری‌زایی جنس *Trichosporon* شامل گونه‌های متعددی است که برخی آن‌ها عفونت‌های موضعی در ناخن و مو ایجاد می‌کنند. عمده‌ترین پاتوژن مسئول عفونت مهاجم *Trichosporon asahii* است. گونه‌های *Trichosporon* در محیط آزمایشگاه به صورت کلونی‌های شبه مخمر رشد می‌کنند؛ با این حال در محیط بدن به اشکال هیف، هیف کاذب و آرتروکونیدی، علاوه بر اشکال مخمر می‌توانند دیده شوند. این مخمرها معمولاً در خاک، فاضلاب و آب یافت شده و در موارد نادری می‌توانند در پوست و مجرای گوارشی انسان کلونیزه شوند. اکثر عفونت‌ها در اثر استنشاق قارچ یا واردشدن از طریق کاتترهای ورید مرکزی ایجاد می‌شوند. عفونت سیستمیک اغلب منحصرأ در افراد دچار سرکوب ایمنی ایجاد می‌شود که شامل افراد مبتلا به بدخیمی‌های خونی، افراد نوتروپنیک، کسانی که دریافت کننده پیوند اعضا توپر یا سلول هماتوپوئیک بوده یا افرادی که گلوکوکورتیکوئید دریافت می‌کنند، می‌شود.

تظاهرات بالینی تریکوسپورونوزیس منتشر علائمی شبیه کاندیدیازیس مهاجم دارد و حضور قارچ در خون (فانگمی) معمولاً اولین علامت عفونت است. پنومونی، ضایعات پوستی و سپسیس شایع هستند. ضایعات پوستی به صورت ندول یا پاپول‌هایی آغاز می‌شوند که با اریتم احاطه شده و به سمت نکروز مرکزی پیش می‌روند. فرم مزمن عفونت علائمی شبیه کاندیدیازیس کبدی - طحالی نشان می‌دهد (کاندیدیازیس منتشر مزمن).

تظاهرات بالینی گونه‌های مالاسزیا باعث ایجاد تینه‌آ و رسیکالر (که پیتربازیس و رسیکالر نیز نامیده می‌شود)، فولیکولیت و درماتیت سبورئیک می‌شوند. تینه‌آ و رسیکالر به صورت ضایعات گرد و مسطح پوسته‌ریزی دهنده، هیپوپیگمانته یا هیپرپیگمانته در پوست گردن، قفسه‌سینه یا قسمت فوقانی بازو تظاهر می‌یابد. ضایعات معمولاً بدون علامت بوده اما ممکن است باعث خارش شوند. این ضایعات ممکن است با ویتیلیگو اشتباه گرفته شوند، اما در ویتیلیگو ضایعات پوسته‌ریزی ندارند. فولیکولیت در پشت و قفسه‌سینه ظاهر شده و علائم آن شبیه فولیکولیت باکتریال است. درماتیت سبورئیک به صورت ضایعات پوسته‌ریزی دهنده خارش‌دار اریتماتو در ابروها، سبیل، چین‌های نازولیبال و پوست سر (شوره سر) تظاهر می‌یابد. درماتیت سبورئیک در مبتلایان به ایدز پیشرفته ممکن است شدید باشد. به ندرت فانگمی (حضور قارچ در خون) و عفونت منتشر با گونه‌های مالاسزیا رخ می‌دهد، که تقریباً همیشه در نوزادان نارس است که فرآورده‌های تزریقی چربی از طریق کاتتر ورید مرکزی دریافت می‌کنند.

تشخیص در اکثر موارد عفونت مالاسزیا به صورت بالینی تشخیص داده می‌شود. اگر پوسته‌هایی که توسط خراشیدن پوست تهیه می‌شود روی یک لام جمع شده و به آن‌ها یک قطره هیدروکسید پتاسیم اضافه شود، مخلوطی از مخمرهای در حال جوانه‌زدن و هیف‌های با تیغه کوتاه زیر میکروسکوپ دیده می‌شود. به منظور کشت مالاسزیا در بیمارانی که شک به عفونت منتشر وجود دارد، روغن زیتون استریل باید به محیط کشت اضافه شود.

درمان و پیش‌آگهی لوسيون‌ها و کرم‌های موضعی شامل شامپو سلنیوم سولفید، شامپو یا کرم کتوکونازول و کرم تربینافین در درمان عفونت مالاسزیا مؤثر بوده و معمولاً به مدت دو هفته تجویز می‌شوند. سایر کرم‌های ضد قارچ گران‌تر به ندرت نیاز هستند. کرم‌های موضعی استروئیدی ضعیف گاهی در درمان درماتیت سبورئیک استفاده می‌شوند. در بیماری شدید، می‌توان از ایتراکونازول یا فلوکونازول خوراکی (۲۰۰ mg/d) به مدت ۵-۷ روز استفاده نمود. موارد نادر فانگمی ایجاد شده توسط گونه‌های مالاسزیا به وسیله Amb یا یک آزول مثل ووریکونازول یا برداشتن سریع کاتتر و قطع انفوزیون چربی تزریقی درمان می‌شوند. عفونت‌های پوستی مالاسزیا

خوش‌خیم و خود محدود شونده هستند، گرچه بازگشت عفونت یک قانون است. پیامد عفونت سیستمیک بستگی به شرایط زمینه‌ای میزبان دارد، اما اغلب نوزادان بهبود می‌یابند.

■ عفونت‌های درماتوفیتی (کپکی)

عوامل اتیولوژیک، اپیدمیولوژی و بیماری‌زایی کپک‌هایی که باعث ایجاد عفونت‌های پوستی در انسان می‌شوند شامل جنس‌های تریکوفایتون (*Trichophyton*)، میکروسپوروم (*microsporum*) و اپیدرموفایتون (*epidermophyton*) هستند. این ارگانیسم‌ها، که جزئی از فلور نرمال پوست سالم نیستند، می‌توانند در ساختمان‌های کراتینی پوست زندگی کنند، از این رو درماتوفیت نامیده می‌شوند. درماتوفیت‌ها در سراسر جهان یافت شده و عفونت با این ارگانیسم‌ها بسیار شایع است. بعضی از ارگانیسم‌ها فقط در انسان باعث ایجاد بیماری شده و می‌توانند از طریق تماس شخص به شخص و به وسیله fomites^۱ از قبیل شانه‌ی سر یا سطوح مرطوب، که توسط افراد عفونی آلوده شده‌اند، منتقل شود. چندین گونه قادر به ایجاد عفونت در گربه‌ها و سگ‌ها هستند و می‌توانند به آسانی از این حیوانات به انسان منتقل شوند. سرانجام برخی از درماتوفیت‌ها از طریق تماس با خاک انتشار می‌یابند. ظاهر مشخص حلقه‌ای شکل ضایعات جلدی در نتیجه رشد ارگانیسم به سمت خارج در یک الگوی سانتریفوژی در لایه شاخی پوست است. تهاجم قارچی در ناخن معمولاً در لبه‌ها یا لایه‌های سطحی ناخن رخ داده و سپس به سراسر ناخن گسترش می‌یابد. در تهاجم به شفت مو، ارگانیسم یا در داخل شفت یا در حوالی آن یافت می‌شود. علائم بیماری توسط واکنش التهابی تحریک شده به وسیله آنتی‌ژن‌های قارچی ایجاد می‌شود و نه به علت تهاجم بافتی. وقوع عفونت‌های درماتوفیتی در مردان شایع‌تر از زنان است و مشخص شده است که پروژسترون مانع از رشد درماتوفیت‌ها می‌شود.

تظاهرات بالینی عفونت درماتوفیتی پوست اغلب کرم حلقه‌ای (*ringworm*) نامیده می‌شود. این اصطلاح گیج‌کننده است به این علت که در این امر کرم‌ها دخیل نیستند. تینه‌آ، که یک لغت لاتین به معنای کرم است، توضیحی برای ماهیت

۱- مترجم: هر شیء غیرجاندار که بتواند عفونت را از یک فرد به دیگری منتقل کند.

جدول ۲-۲۱۹. درمان های خوراکی پیشنهادی برای عفونت های گسترده تینه ا و ائیکومایکوزیس

داروی ضدقارچ

دوز پیشنهادی

توضیحات

عفونت پوستی گسترده با تینه ا

ترینافین

۲۵۰ mg در روز به مدت ۲-۱ هفته

عوارض ناخواسته کمتر با دوره درمان کوتاه تر

ایتراکونازول^a

۲۰۰ mg در روز به مدت ۲-۱ هفته

عوارض ناخواسته کمتر با دوره درمان کوتاه تر جز

در موارد تداخلات دارویی

ائیکومایکوزیس

ترینافین

۲۵۰ mg در روز به مدت ۳ ماه

برتری ناچیز به ایتراکونازول، پایش جهت سمیت

کبدی

ایتراکونازول^a

۲۰۰ mg در روز به مدت ۳ ماه یا ۲۰۰ mg

تداخلات دارویی زیاد، پایش جهت سمیت کبدی؛

دوبار در روز به مدت ۱ هفته در هر ماه به

در موارد نادر هیپوکالمی، هیپرتانسیون، ادم

مدت ۳ ماه

می دهد؛ استفاده با احتیاط در بیماران دچار

نارسایی احتقانی قلب

^a کپسول ایتراکونازول نیاز به غذا و اسید معده برای جذب دارد. در حالی که محلول ایتراکونازول با معده خالی مصرف می شود.

لایه برداری و خیس خوردن (ماسراسیون) و خارش، راش های پوسته ریزی دهنده همراه با خارش در سطوح جانبی و کف پا ایجاد می شوند. هیپرکراتوز کف پا معمولاً اتفاق می افتد. کچلی پا (تینه ا پدیس) گاهی با ایجاد سلولیت در اندام تحتانی همراه می شود، به این دلیل که استرپتوکوک ها و استافیلوکوک ها می توانند از طریق فیشر (شقاق) های ایجاد شده بین انگشتان، وارد بافت ها شوند. ائیکومایکوزیس ناخن های پا را بیش از ناخن های دست درگیر کرده و بیشترین شیوع را در افراد مبتلا به کچلی پا دارد. بی رنگ شدن، ضخیم شدن ناخن ها رخ می دهد و ممکن است ناخن ها کنده شوند؛ اونیکولیز تقریباً همیشه رخ می دهد. اونکومایکوزیس در افراد مسن تر و در افراد مبتلا به بیماری های عروقی، دیابت ملیتوس و افرادی که دچار تروما در ناخن شده اند، شایع تر است. عفونت قارچی بایستی از پسوریازیس افتراق داده شود که علائم اونیکومایکوزیس را تقلید می کند، اما معمولاً ضایعات پوستی مربوط به خود را دارد.

تشخیص بسیاری از عفونت های درمانوفیتی به وسیله تظاهرات بالینی شان تشخیص داده می شوند. در صورت شک به تشخیص، باید از کناره ضایعه توسط تیغ جراحی چند لایه برداشته شده و به یک لام منتقل شود و پس از اضافه کردن یک قطره هیدروکسید پتاسیم در زیر میکروسکوپ جهت مشاهده هیف ها بررسی شود. کشت در صورتی اندیکاسیون دارد که شک

ماریچی ضایعات پوستی بوده و کمتر گچ کننده می باشد و به صورت تلفیقی با نام محل درگیر بدن به کار می رود، [برای مثال تینه ا کاپیتیس (سر)، تینه ا پدیس (پا)، تینه ا کورپوریس (بدن)، تینه ا کروریس (کشاله ران) و تینه ا آنگوویوم (ناخن، گرچه عفونت این ناحیه بیشتر ائیکومایکوزیس نامیده می شود)].

کچلی سر (تینه ا کاپیتیس) بیشتر در کودکان ۷-۳ ساله شایع است. کودکان مبتلا، معمولاً ضایعات پوسته ریزی دهنده با حاشیه مشخص دارند که در آن ها ساقه مو درست از بالای پوست شکسته است، در نتیجه این عارضه آلوپسی ممکن است اتفاق بیفتد. کچلی بدن (تینه ا کورپوریس) با ضایعات با محدوده کاملاً مشخص، حلقوی، خارش دهنده و با پوسته ریزی ظاهر می یابد و ضایعات از قسمت مرکز شروع به محوشدن می کنند. معمولاً یک یا چندین ضایعه کوچک وجود دارد. در برخی موارد کچلی بدن ممکن است قسمت بیشتری از تنه را درگیر کند. راش ها باید از درماتیت تماسی، اگزما و پسوریازیس افتراق داده شوند. کچلی کشاله ران تقریباً منحصرأ در مردان دیده می شود. راش پرینه اریتما تو و پاسچولار، و دارای یک حاشیه پوسته ریزی دهنده مشخص، بدون ضایعات اقماری بوده و معمولاً با خارش همراه است. این بثورات باید از بیماری کاندیدیازیس intertriginous، ایتراسما و پسوریازیس افتراق داده شوند.

کچلی پا (تینه ا پدیس) نیز در مردان شایع تر از زنان است. عفونت معمولاً از فضای بین انگشتان پا آغاز می شود، متعاقب

- opportunists. Med Mycol suppl 1):102, 2018.
- REVANKAR SG et al: A Mycoses Study Group international prospective study of phaeohyphomycosis: An analysis of 99 proven/probable cases. Open Forum Infect Dis 4:ofx200, 2017.
- SHIKANAI-YASUDA MA et al: Brazilian guidelines for the clinical management of paracoccidioidomycosis. Rev Soc Bras Med Trop 715:50, 2017.
- THEELAN B et al: The Malassezia genus in skin and systemic diseases. Med Mycol 56:510, 2018.
- WOO TE et al: Diagnosis and management of cutaneous tinea infections. Adv Skin Wound Care 32:350, 2019.

عفونت پنوموسیستیس ۲۲۰

Alison Morris, Henry Masur

تعریف و شرح

Pneumocystis پاتوژن فرصت‌طلبی است که عامل مهمی در ایجاد پنومونی در میزبان مبتلا به اختلال ایمنی به خصوص مبتلایان به عفونت HIV [فصل ۲۰۲]، افراد دارای پیوند عضو، افراد مبتلا به بدخیمی‌های خونی، و افراد دریافت‌کننده گلوکوکورتیکوئیدها با دوز بالا یا برخی آنتی‌بادی‌های مونوکلونال سرکوب‌کننده ایمنی، به شمار می‌رود. این ارگانیزم در سال ۱۹۰۹ در جوندگان کشف شد و در ابتدا تصور می‌شد که یک تک‌یاخته (پروتوزوا) است. درک ما از بیولوژی پنوموسیستیس به علت عدم امکان کشت آن، محدود است، ولی تکنیک‌های مولکولی نشان داده‌اند که این ارگانیزم در حقیقت یک قارچ است. قبلاً نام این گونه که انسان را آلوده می‌کند پنوموسیستیس کارینی (*Carinii*) بود، اما نام آن به پنوموسیستیس جیروسی (*jirovecii*) تغییر کرد.

اپیدمیولوژی

پنومونی ناشی از پنوموسیستیس جیروسی (PCP) در اوایل دهه ۱۹۵۰ هنگامی که پاتولوژیست‌های چکسلواکی پنوموسیستیس را در آگزوداهای آلتولی شیرخواران درگیر شده در همه‌گیری‌های پنومونی در یتیم خانه تشخیص دادند مورد توجه طبی قرار گرفت (همه‌گیری‌ها در اروپا از دهه ۱۹۲۰ شرح داده شده بودند). در بین بزرگسالان، PCP به ندرت تشخیص داده شد تا زمانی که

به یک همه‌گیری را داشته باشیم یا بیمار به درمان پاسخ نداده باشد.

درمان و پیش‌آگهی

عفونت‌های درماتوفیتی معمولاً به درمان‌های موضعی پاسخ می‌دهند. استفاده از لوسیون یا اسپری در مناطق وسیع یا مودار بدن راحت از کرم خواهد بود. ناحیه درگیر به خصوص در کجلی کشاله ران، باید تا حد ممکن خشک نگه داشته شود. زمانی که بیمار ضایعات پوستی وسیع دارد استفاده از ایتراکونازول یا تربینافین خوراکی درمان را تسریع می‌بخشد (جدول ۳-۲۱۹). در مقایسه با ایتراکونازول، تربینافین تداخلات دارویی کمتری داشته و به طور کلی داروی خط اول درمان است.

اونیکومایکوزیس معمولاً به درمان موضعی پاسخ نمی‌دهد، گرچه استفاده از محلول موضعی efinaconazole که بر روی ناخن مبتلا به مدت یک سال به کار می‌رود در چندین کارآزمایی مفید نشان داده شده است. ایتراکونازول و تربینافین هر دو در صفحه ناخن تجمع یافته و می‌توانند در درمان اونیکومایکوزیس استفاده شوند (جدول ۲-۲۱۹). مهم‌ترین تصمیمی که در مورد درمان باید گرفته شود توجه به این مسأله است که آیا وسعت درگیری ناخن توجیه‌کننده استفاده از داروهای ضدقارچ سیستمیک می‌باشد یا نه، در حالی که این داروها عوارض ناخواسته داشته، تداخلات دارویی و قیمت بالا نیز دارند. درمان به دلایل زیبایی به تنهایی توصیه نمی‌شود. عود کجلی پا و کشاله‌ی ران شایع بوده و جهت جلوگیری از ایجاد بیماری وسیع‌تر باید در اسرع وقت توسط کرم‌های موضعی درمان شوند. عود متعاقب درمان در اونیکومایکوزیس، در ۳۰-۲۵٪ موارد اتفاق می‌افتد.

برای مطالعه بیشتر

- DE ALMEIDA JUNIOR JN, HENNEQUIN C: Invasive Trichosporon infections: A systematic review on a re-emerging fungal pathogen. Front Microbiol 7:1629, 2016.
- NELSON KE et al: Penicilliosis, in Essentials of Clinical Mycology, 2nd ed. CA Kauffman et al (eds). New York, Springer, 2011, pp 399-411.
- NUCCI M et al: Fusariosis. Semin Respir Crit Care Med 36:706, 2015.
- RAMIREZ-GARCIA A et al: Scedosporium and Lomentospora: An updated overview of underrated

کمتر ممکن است ناشی از مرگومیر رقابتی به علت بیماری‌های عفونی نظیر سل و پنومونی باکتریایی باشد که معمولاً قبل از اینکه بیمار به حد لازم از سرکوب ایمنی برای PCP برسد، اتفاق می‌افتند. تفاوت‌های جغرافیایی در مواجهه با پنوموسیستیس و تشخیص کمتر از حد معمول ناشی از فقدان منابع تشخیصی، ممکن است فراوانی کمتر PCP در برخی کشورها را توجیه کند.

■ بیماری‌زایی و آسیب‌شناسی

چرخه زندگی و انتقال چرخه زندگی پنوموسیستیس شامل تولیدمثل جنسی و غیرجنسی است، و ارگانیسم به شکل تروفیک، یک کیست و یک پره‌کیست وجود دارد. مطالعات در جوندگان نشان داده‌اند که حیوانات با ایمن طبیعی می‌توانند به عنوان مخزن برای انتقال تنفسی پنوموسیستیس کارنی (گونه‌های عفونت‌زا در جوندگان) به حیوانات با ایمن طبیعی و سرکوب شده، عمل کنند. تصور می‌شود که پنوموسیستیس انسان از راه تنفسی نیز منتقل می‌شود. *P. carinii* (جوندگان) یا *P. oryctolagi* (خرگوش‌ها) آلوده نمی‌شوند بلکه فقط توسط *P. jirovecii* آلوده می‌گردند.

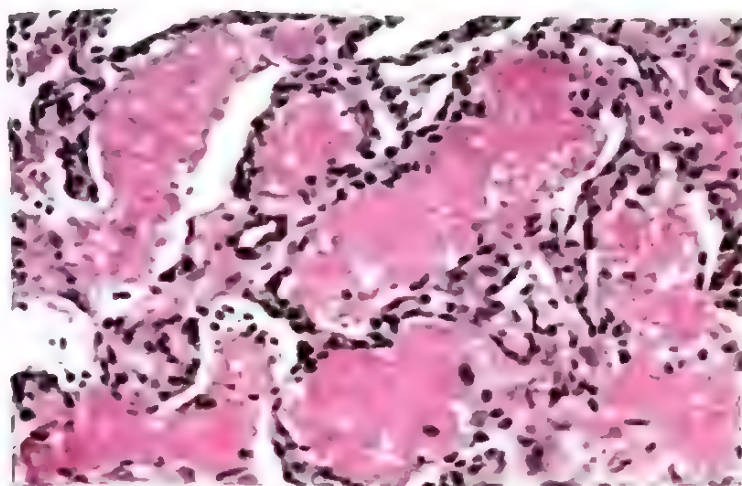
مطالعات سرولوژیک و مولکولی نشان داده‌اند که اکثر انسان‌ها در اوایل زندگی در معرض پنوموسیستیس جیروسی قرار می‌گیرند. سابقاً اعتقاد بر این بود که پنومونی پنوموسیستیس از فعال شدن مجدد عفونت‌های نهفته ایجاد می‌شود. با این حال مدارک مولکولی این مسأله را روشن کردند که کودکان و بزرگسالان می‌توانند از طریق عفونت اولیه یا عفونت مجدد دچار PCP شوند. اثبات این مسأله مشکل است که آیا فعال شدن مجدد عفونت نهفته در حقیقت رخ می‌دهد یا نه. تصور می‌شود که منبع عفونت یا افراد سالم یا دچار سرکوب ایمنی که خودشان عفونت اخیر یا عفونت مجدد را تجربه کرده‌اند، می‌باشد یا افراد دچار سرکوب ایمنی با PCP بالینی. همه‌گیری‌های بیمارستانی در شرایط بستری و سرپایی رخ می‌دهد. استفاده از ایزولاسیون قطرات تنفسی یا هوابرد برای پیشگیری از انتقال از بیماران با PCP به سایر افراد دچار سرکوب ایمنی مورد بحث قرار گرفته است؛ شواهد مشخصی وجود ندارد، ولی جداسازی بیماران مبتلا به PCP فعال از سایر بیماران دچار سرکوب ایمنی حداقل با استفاده از احتیاطات قطرات تنفسی، به نظر معقول می‌رسد.

جمعیت بزرگسالان دچار سرکوب ایمنی به دلیل ایجاد درمان‌های سرکوب‌کننده ایمنی برای پیوند ارگان توپر، پیوند مغز استخوان، سرطان و اختلالات خودایمن و ایجاد تکنیک‌های تشخیصی بهتر ریوی مثل برونکوسکوپی افزایش یافت. در سال ۱۹۸۱ PCP اول در مردان هجستگرا و معتادان تزریقی گزارش شد که این افراد علت مشخصی برای سرکوب ایمنی نداشتند. متعاقباً این موارد به عنوان اولین موارد آنچه که به عنوان سندرم نقص ایمنی اکتسابی (ایدز) (فصل ۲۰۲) خوانده می‌شود، شناخته شدند.

با رشد اپیدمی ایدز، بروز PCP به طور چشمگیری افزایش یافت: بدون پروفیلاکسی دارویی یا درمان ضد رتروویروسی (ART)، در نهایت در ۸۰ تا ۹۰٪ بیماران مبتلا به HIV/AIDS در آمریکای شمالی و اروپای غربی، یک یا چند دوره PCP ایجاد می‌شود. با اینکه بروز PCP با معرفی پروفیلاکسی ضد پنوموسیستیس و ART ترکیبی کاهش یافت ولی همچنان یک علت اصلی عوارض مرتبط با ایدز در ایالات متحده و اروپای غربی است که به خصوص در کسانی که تا ایجاد سرکوب ایمنی شدید از آلودگی خود با HIV مطلع نمی‌شوند و افرادی که با HIV زندگی می‌کنند (PLWH) که شمارش لنفوسیت $CD4^+ T$ آنها زیر $200/\mu L$ است و پروفیلاکسی PCP یا ART دریافت نمی‌کنند، بروز می‌کند.

PCP همچنین در بیماران غیرآلوده به HIV که ثانویه به نئوپلاسم‌های خونی یا بدخیم، پیوند سلول‌های بنیادی یا اعضای توپر و درمان‌های سرکوب‌گر ایمنی دچار ضعف ایمنی شده‌اند، ایجاد می‌شود. بروز PCP به میزان سرکوب ایمنی بستگی دارد. گزارشات بروز PCP در بین افراد دریافت‌کننده مهارکننده‌ی عامل نکروز تومور آلفا ($TNF-\alpha$) و آنتی‌بادی‌های مونوکلونال سرکوب‌کننده ایمنی برای بیماری‌های خودایمن، روماتولوژیک یا نئوپلاستیک، در حال افزایش است. با اینکه بیماری بالینی ناشی از پنوموسیستیس در میزبان با ایمنی طبیعی واضحاً مستند نشده است، اما مطالعات نشان داده‌اند که پنوموسیستیس می‌تواند در راه‌های هوایی کودکان و بزرگسالانی که آشکارا ضعف ایمنی ندارند، کلونیزه شود. ارتباط این ارگانیسم‌ها به سندرم‌های حاد یا مزمن (نظیر بیماری انسدادی مزمن ریه [COPD])، در بیماران با ایمنی طبیعی در دست بررسی است.

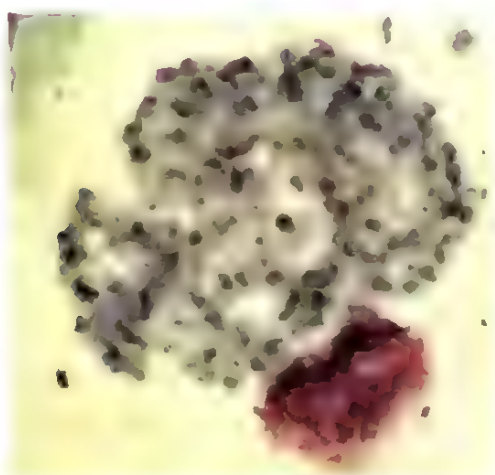
در برخی کشورهای در حال توسعه، بروز PCP در بین افراد PLWH کمتر از میزان آن در کشورهای صنعتی است. این بروز



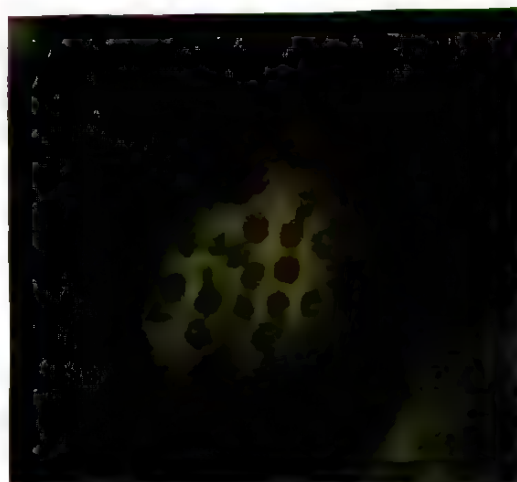
A



B



C



D

شکل ۱-۲۲۰ مشاهده مستقیم پنومونی پنوموسیستیس با میکروسکوپ. A. بیوپسی ریه از طریق برونش که با هماتوکسیلین و اتوزین رنگ آمیزی شده، پرشدگی اتوزینوفیلیک حبابچه‌ها را نشان می‌دهد. B. مایع لاواژ برونکوالوئولار (BAL) که با متانمین سیلور رنگ آمیزی شده است. C. مایع BAL که با گیمسا رنگ آمیزی شده است. D. مایع BAL که با ایمونوفلوئورسنت رنگ آمیزی شده است.

شمارش سلول‌های $CD4^+ T$ در بیماران دچار سرکوب ایمنی که آلوده به HIV نیستند، کاربرد کمتری در پیش‌بینی خطر ابتلا به PCP دارد. پزشکان باید بدانند که PCP می‌تواند در شمارش‌های سلول $CD4^+ T$ بالای $200/\mu L$ در هر جمعیت دچار سرکوب ایمنی از جمله افراد مبتلا به عفونت HIV رخ دهد. این وقوع خصوصاً در بیمارانی که به دلایلی غیر از عفونت HIV دچار سرکوب ایمنی هستند به ویژه بین بیمارانی که تحت پیوند ارگان توپُر قرار گرفته‌اند شایع است چون در اینجا شمارش سلول‌های $CD4^+ T$ به همان اندازه که در PLWH یک اندیکاتور حساس و اختصاصی برای PCP می‌باشند، نیستند.

نقش ایمنی نقایص ایمنی سلولی و/یا هومورال زمینه را برای ایجاد PCP فراهم می‌آورد. چنین نقایصی ممکن است مادرزادی باشد یا ممکن است اکتسابی در نتیجه عفونت HIV یا درمان با داروهای سرکوب‌کننده ایمنی مثل گلوکوکورتیکوئیدها، فلوئورابین، تموزولومید، تمسیرولیموس، سیکلوفسفامید، ریتوکسیماب یا آلتوزوماب باشد. سلول‌های $CD4^+ T$ برای دفاع میزبان علیه پنوموسیستیس حیاتی هستند. در بیماران PLWH بروز PCP با شمارش سلول‌های $CD4^+ T$ رابطه عکس دارد: حداقل ۸۰٪ موارد در شمارش پایین‌تر از ۲۰۰ سلول در میکرولیتر اتفاق می‌افتد و اکثر این موارد در شمارش کمتر از ۱۰۰ سلول در میکرولیتر ایجاد می‌شوند. بار ویروسی HIV عامل دیگری است که بیماران را مستعد به PCP می‌کند.

آسیب‌شناسی ریه پنوموسیستیس گرایش منحصربه‌فردی

برای PCP اختصاصی است. شمارش گلبول‌های سفید محیطی ممکن است افزایش یافته باشد که این افزایش معمولاً بسیار خفیف است. معمولاً عملکرد کبد و کلیه طبیعی است.

یافته‌های رادیوگرافیک اگرچه تصاویر رادیوگرافی اولیه در بیماری که علائم خفیف دارد ممکن است طبیعی باشد، یافته‌های کلاسیک رادیوگرافی در PCP علامتدار شامل، ارتشاح بینابینی منتشر، دوطرفه، قرینه و در اطراف ناف ریه می‌شود (شکل ۲۸-۲۲) که این یافته هم برای PCP اختصاصی نیست. ارتشاح بینابینی می‌تواند با پرشدگی حبابچه‌ای پیشرفت کند (شکل ۲۸-۲۲). CT قفسه‌سینه با وضوح بالا^۲ کدورت‌های شیشه‌مات^۲ منتشر را در تمام بیماران مبتلا به PCP نشان می‌دهد، اغلب قبل از اینکه رادیوگرافی روتین قفسه‌سینه غیرطبیعی گردد (شکل ۲۸-۲۲). CT طبیعی قفسه‌سینه، PCP را رد می‌کند. پنوماتوسل و پنوموتوراکس از یافته‌های شاخص در رادیوگرافی قفسه‌سینه، خصوصاً در بیماران با عفونت HIV، هستند (شکل ۲۸-۲۲). یافته‌های رادیوگرافی غیرطبیعی متنوعی شامل الگوهای غیرقرینه، ارتشاح لوب فوقانی، آدنوپاتی مدیاستینال، ندول‌ها، حفره و افیوژن در PCP توصیف شده‌اند.

■ تشخیص

نمونه‌ی مطلوب جهت مطالعات تشخیصی میکروبیولوژیک اختصاصی به میزان ناخوشی بیمار و امکانات موجود بستگی دارد. پیش از دهه ۱۹۹۰ معمولاً تشخیص PCP با بیوپسی باز از ریه انجام می‌شد؛ بعداً از بیوپسی ریه از راه برونش استفاده شد. رنگ‌آمیزی همتوکسیلین و ائوزین بافت ریه، ارتشاح حبابچه‌ای کف مانند و ارتشاح بینابینی تک‌هسته‌ای را نشان می‌دهد (شکل ۲۸-۲۲). با این که ارگاناسم‌ها با این رنگ‌آمیزی به صورت اختصاصی قابل تشخیص نیستند اما این یافته برای PCP پاتوگنومونیک است. تشخیص معمولاً در بافت ریه یا ترشحات ریوی توسط رنگ‌آمیزی کیست (برای مثال با متنامین سیلور [شکل ۲۸-۲۲])، تولوئیدین آبی O، یا گیسما [شکل ۲۸-۲۲] یا رنگ‌آمیزی با انتی‌بادی‌های ایمونوفلوروسنت اختصاصی (شکل ۲۸-۲۲) انجام می‌شود.

اثبات وجود ارگاناسم‌ها در مایع BAL در بیماران مبتلا به عفونت HIV، برای PCP، اختصاصیت و حساسیت تقریباً ۱۰۰٪

به ریه دارد. این ارگاناسم احتمالاً به داخل فضای حبابچه‌ای بعد از بازدم فرد دیگری، استنشاق می‌شود. پنومونی بارز از نظر بالینی تنها در افرادی که نقص ایمنی دارند ایجاد می‌شود. پنوموسیستیس در ریه تکثیر می‌شود و یک پاسخ سلولی تک‌هسته‌ای را تحریک می‌کند. حبابچه‌ها با مواد پروتئینی پر شده و آسیب حبابچه‌ای منجر به افزایش آسیب مویرگی - حبابچه‌ای و ناهنجاری‌های سورفاکتانت می‌شود. در برش‌های ریوی رنگ‌آمیزی شده، حبابچه‌های پر از اغزودای واکوئلی خاصی که حالت کف مانند دارد، مشاهده می‌شود، که قسمت اعظم آن از ارگاناسم‌های زنده و مرده تشکیل شده است (شکل ۲۸-۲۲). ادم بینابینی و فیبروز ممکن است ایجاد شود و نیز ممکن است ارگاناسم‌ها با رنگ‌آمیزی نقره یا سایر رنگ‌آمیزی‌ها، در فضای حبابچه‌ای دیده شوند. علاوه بر این، ارگاناسم‌ها زمانی که بافت تحت رنگ‌آمیزی کلریمتریک یا ایمونوفلورسنت قرار بگیرد، قابل مشاهده هستند (شکل ۲۸-۲۲-B-D).

■ ویژگی‌های بالینی

تظاهرات بالینی PCP به صورت یک پنومونی حاد یا تحت حاد تظاهر می‌کند که ممکن است در ابتدا با یک حس مبهم تنگی‌نفس به تنهایی مشخص شود، ولی در ادامه تب و سرفه بدون خلط با تنگی‌نفس پیشرونده بروز می‌دهد که در نهایت موجب نارسایی تنفس و مرگ می‌شود. تظاهرات خارج ریوی PCP نادر هستند اما می‌تواند شامل درگیری تقریباً هر ارگانی، به خصوص عقده‌های لنفاوی، طحال و کبد، شود.

معاینه فیزیکی، اشباع اکسیژن و تصویربرداری یافته‌های معاینه در PCP غیراختصاصی هستند. بیماران دچار کاهش اشباع اکسیژن (در حالت استراحت یا فعالیت) می‌شوند که بدون درمان تا هایپوکسمی شدید پیشرفت می‌کند. ممکن است معاینه قفسه‌سینه و سمع ریه در ابتدا طبیعی باشد اما در ادامه، رال منتشر و نشانه‌های کدورت ریوی^۱ ایجاد می‌شود.

یافته‌های آزمایشگاهی نتایج آزمایشات معمول برای PCP غیراختصاصی است. سطوح سرمی لاکتات دهیدروژناز (LDH) به علت آسیب ریوی اغلب افزایش یافته است؛ با این حال نه سطح طبیعی LDH، PCP را رد می‌کند و نه افزایش LDH

1- consolidation

2- high resolution CT

3- ground-glass opacity



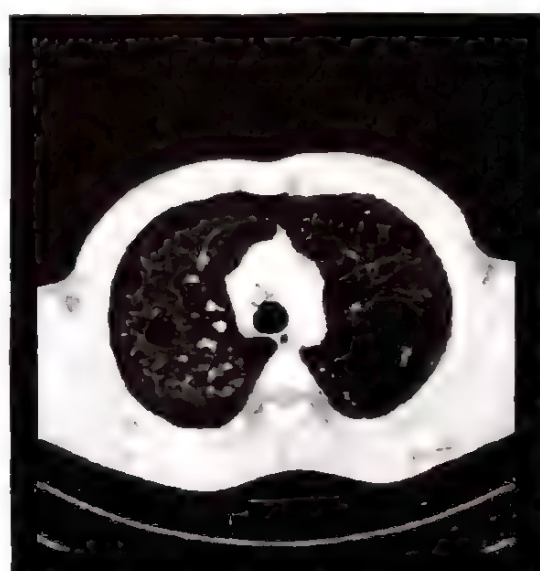
A



B



C



D

شکل ۲-۲۲۰ تصاویر رادیوگرافی در پنومونی پنوموسیستیس. A. یک تصویر رادیوگرافی خلفی - قدامی (PA) قفسه‌سینه که ارتشاح بینابینی قرینه را نشان می‌دهد. B. تصویر رادیوگرافی PA قفسه‌سینه که ارتشاح حبابچه‌ای قرینه را نشان می‌دهد. C. تصویر CT که ارتشاح بینابینی قرینه و کدورت‌های شیشه مات دارد. D. تصویر CT که ارتشاح بینابینی قرینه، کدورت‌های شیشه مات و پنوماتوسل دارد.

وابسته است.

اکنون در بسیاری از آزمایشگاه‌ها، تست PCR نمونه‌های تنفسی برای پنوموسیستیس ارائه می‌شود (به جای میکروسکوپی مستقیم ترشحات تنفسی که به‌طور مناسب رنگ‌آمیزی شده‌اند). با این حال، این تست‌های PCR آن قدر حساس هستند که افتراق بین بیماران با کلونیزاسیون (یعنی کسانی که بیماری حاد ریوی آن‌ها ناشی از فرایندهای دیگری

درصدی دارد و در بیماران دچار سرکوب ایمنی ناشی از سایر روندها تقریباً به همان اندازه حساسیت دارد. ارگانیسیم‌ها توسط رنگ‌آمیزی‌های اختصاصی که در بالا برای بیوپسی ریه گفته شد، در ترشحات ریوی شناسایی می‌شوند. خلط دفع شده با سرفه یا نمونه‌های حلقی^۱ حساسیت بسیار کمی دارند اما نمونه خلط القایی^۲ که توسط یک فرد مجرب تهیه و تفسیر شود، می‌تواند بسیار حساس و اختصاصی باشد. حساسیت گزارش شده برای خلط القایی در PCP بسیار متغیر است (۵۵-۹۰٪) و به ویژگی‌های بیمار و تجربه‌ی مرکزی که تست را انجام می‌دهد،

1- throat swabs

2- induced sputum

میزان زیادی به وجود بیماری‌های همزمان و پیش‌آگهی بیماری زمینه‌ای بستگی دارد. از آنجایی که بیماران معمولاً تا ۸-۴ روز به درمان پاسخ نمی‌دهند، مراقبت‌های حمایتی اگر با خواسته‌های بیمار و پیش‌آگهی بیماری همزمان هم‌خونی داشته باشد تا حداقل ۱۰ روز ادامه می‌یابد. بیمارانی که پس از ۳ یا ۴ روز وضعیت‌شان هم‌چنان بدتر می‌شود یا پس از ۱۰-۷ روز بهبود نیافته‌اند، باید مورد بررسی مجدد قرار گیرند، تا اگر فرایند عفونی دیگر (که در بررسی اولیه به آن توجه نشده یا طی درمان به وجود آمده است) وجود دارد یا فرایندهای غیرعفونی (نظیر نارسایی احتقانی قلب، آمبولی ریوی، افزایش فشار شریان ریوی، سمیت دارویی، یا فرایند نئوپلاستیک) باعث اختلال عملکرد ریوی شده، یا شکست درمان اولیه ضد پنوموسیستیس رخ داده، مورد شناسایی قرار گیرند.

درمان

پنومونی ناشی از پنوموسیستیس جیروسی

درمان انتخابی برای PCP، تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول (TMP-SMX) است که به صورت خوراکی یا داخل وریدی برای ۱۴ روز به بیماران بدون HIV با بیماری خفیف یا برای ۲۱ روز به تمامی سایر بیماران تجویز می‌شود (جدول ۱-۲۲۰). TMP-SMX متابولیسم فولات در ارگانیزم را مختل می‌کند و حداقل به اندازه داروهای جایگزین مؤثر است و بهتر تحمل می‌شود. با این حال TMP-SMX می‌تواند لکوپنی، هپاتیت، بثورات و تب و نیز واکنش‌های آنافیلاکتیک و شبه آنافیلاکتیک^۱ ایجاد کند و بروز حساسیت به TMP-SMX در بیماران مبتلا به عفونت HIV بالا است. در صورت نگرانی از ایجاد سمیت یا وجود اختلال عملکرد کلیوی، پایش سطح سرمی دارو، کاربردی است تا احتمال اینکه درمان مؤثر خواهد بود و از سمیت اجتناب خواهد شد، تقویت گردد. حفظ سطح سرمی سولفامتوکسازول در حد $150-100 \mu\text{g/mL}$ ، ۲ ساعت پس از تجویز با پیامد موفقیت‌آمیزی مرتبط بوده است. به علت عدم امکان کشت پنوموسیستیس، نمی‌توان مقاومت به TMP-SMX را با توجه به مهار رشد ارگانیزم در آزمایشگاه مشخص کرد. با این حال جهش در ژن‌های هدف سولفامتوکسازول که باعث مقاومت به سولفا در آزمایشگاه در سایر ارگانیزم می‌شوند در

است ولی سطوح پایین DNA پنوموسیستیس را در ریه‌ها دارند) را از کسانی که پنومونی حاد ناشی از پنوموسیستیس دارند، دشوار می‌سازد. انجام تست PCR بر روی نمونه‌های مناسب، برای رد تشخیص PCP در صورت منفی بودن کاربردی‌تر هستند تا ارتباط دادن قطعی بیماری به پنوموسیستیس.

گرایش قابل ملاحظه‌ای به سمت آزمایشات سرولوژیک نظیر سنجش بتا - D - گلوکان (۳ → ۱) که جزئی از دیواره سلولی قارچ است، وجود دارد که سطح آن در بیماران مبتلا به PCP افزایش می‌یابد. با این حال، سطوح سرمی یا BAL گلوکان - β -D (3→1) به طور کامل حساس یا بسیار اختصاصی برای PCP نمی‌باشند. تعداد فزاینده‌ای گزارش در مورد تست‌های PCR سرمی برای پنوموسیستیس وجود دارد، ولی این تست‌ها هنوز در مراحل ابتدایی توسعه هستند.

سیر بیماری و پیش‌آگهی

PCP درمان نشده، بدون استثناء، کشنده است. اغلب، بیماران مبتلا به عفونت HIV سیر آهسته‌ای دارند که در ابتدا با عدم تحمل فعالیت خفیف یا درد قفسه‌سینه بدون تب یا سرفه و عکس‌های رادیوگرافی قفسه سینه خلفی - قدامی طبیعی یا نسبتاً طبیعی تظاهر می‌کند و طی روزها، هفته‌ها، یا حتی چند ماه به سمت تب، سرفه، ارتشاح منتشر حبابچه‌ای و هایپوکسمی شدید، پیشرفت می‌کند. برخی مبتلایان به عفونت HIV و اکثر بیماران مبتلا به سایر انواع سرکوب ایمنی، بیماری حادتری دارند که ظرف چند روز به نارسایی تنفسی می‌انجامد. در موارد نادر، شوک توزیعی^۱ ایجاد می‌شود. برخی بیماران غیرمعمول با تظاهرات خارج ریوی در پوست یا بافت نرم، شبکه‌ای، مغز، کبد، کلیه، یا طحال مراجعه می‌کنند که این تظاهرات غیراختصاصی بوده و تنها با بافت‌شناسی قابل تشخیص است. هنگامی که بیماری بالینی خارج ریوی در بیمار با PCP وجود دارد، اولویت تعیین این مسأله است که چه عفونت‌های همزمان یا روند نئوپلاستیک دیگری ممکن است وجود داشته باشد (به دلیل نادر بودن پنوموسیستوزیس خارج ریوی).

عواملی که بر خطر مرگومیر PCP تأثیر دارند، شامل سن بیمار و میزان سرکوب ایمنی و نیز وجود بیماری ریوی پیشین، سطح آلبومین سرمی پایین، نیاز به تهویه مکانیکی و ایجاد پنوموتوراکس هستند. با پیشرفت مراقبت‌های حمایتی ویژه، پیش‌آگهی مبتلایان به PCP که نیازمند انتوباسیون و حمایت تنفسی هستند بهبود یافته است و امروزه پیش‌آگهی آن‌ها به

1- distributive shock

2- anaphylactoid reaction

جدول ۱-۲۲. درمان پنومونی پنوموسیستیس

دارو	دوز، راه مصرف	عوارض جانبی
TMP-SMX		
دارویی انتخاب اول		
	۵mg/kg TMP به علاوه ۲۵mg/kg SMX هر ۶ تا ۸ ساعت خوراکی یا تزریقی (IV) (۲ قرص با قدرت دو برابر ۳ یا ۴ بار در روز)	تب، بثورات، سیتوپنی، هپاتیت، هیپرکالمی
داروهای جایگزین		

آتوواکُن (Atouaquone)	۷۵۰mg دو بار در روز، خوراکی	بثورات، تب، هپاتیت
کلیندامایسین	۳۰۰-۴۵۰mg هر ۶ ساعت، خوراکی یا	همولیز (در نقص G6PD)، مت هموگلوبینمی،
به علاوه	۶۰۰mg هر ۶ تا ۸ ساعت، تزریقی (IV)	بثورات، نوتروپنی
پریماکین (Primaquine)	۱۵-۳۰mg روزانه، خوراکی	
پنتامیدین	۳-۴mg/kg روزانه، تزریقی (IV)	افت فشارخون، ازوتمی، آریتمی قلبی (torsades des pointes)، پانکراتیت، نوسانات قند خون (dysglycemias)، هیپوکلسمی، نوتروپنی، هپاتیت

داروهای تکمیلی		
پردنیزون یا	۴۰mg دوبار در روز برای ۵ روز،	زخم پپتیک، هیپرگلیسمی، تغییرات خلقی،
متیل پردنیزولون	۴۰mg روزانه برای ۵ روز،	افزایش فشار خون
	۲۰mg روزانه برای ۱۱ روز؛ خوراکی یا تزریقی (IV)	

اختصارات: G6PD، گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز؛ TMP-SMX، تری متوپریم - سولفامتوکسازول.
a. درمان برای بیماران غیر مبتلا به HIV با بیماری خفیف ۱۴ روزه و برای همه‌ی دیگر بیماران ۲۱ روزه است.

ممکن است متعاقب آن هایپرگلیسمی ایجاد شود)، نوتروپنی و ریتم torsades des pointes می‌شود. کلیندامایسین به علاوه پریماکین، مؤثر است ولی پریماکین تنها از راه خوراکی می‌تواند داده شود که در بیماران که در بلع یا جذب داروهای خوراکی مشکل دارند، یک اشکال است. آتوواکُن خوراکی گزینه‌ی منطقی در بیماران با بیماری خفیف است که در جذب داروی خوراکی - که رژیم غذایی پرچرب برای جذب بهینه نیاز دارد - مشکلی ندارند. شواهدی از نظر فعالیت اکینوکاندین‌ها علیه شکل کیست پنوموسیستیس (ولی نه شکل تروفوزوئیت) وجود دارد ولی نقش اکینوکاندین‌ها به عنوان بخشی از درمان ترکیبی در حال حاضر نامعلوم است. شناخت این که گلوکوکورتیکوئیدها می‌توانند میزان بقا در PLWH که مبتلا به بیماری متوسط تا شدید (PO_2) در هوای اتاق کمتر از ۷۰mmHg؛ یا شیب غلظت اکسیژن

پنوموسیستیس نیز شناسایی شده‌اند. ارتباط بالینی این جهش‌ها با پاسخ به درمان ناشناخته است. سولفادیازین به علاوه پریماکین، که یک رژیم خوراکی عمدتاً مورد استفاده برای درمان توکسوپلاسموزیس است، نیز در درمان PCP بسیار مؤثر است.

پنتامیدین داخل وریدی یا ترکیب کلیندامایسین به علاوه پریماکین یک گزینه برای بیماران است که نمی‌توانند TMP-SMX را تحمل کنند یا درمان آن‌ها با TMP-SMX به نظر در حال شکست خوردن است. پنتامیدین باید به صورت داخل وریدی طی حداقل ۶۰ دقیقه داده شود، تا از افت فشار بالقوه‌کشنده جلوگیری شود. عوارض جانبی می‌توانند شدید و برگشت‌ناپذیر باشند و شامل اختلال عملکرد کلیوی، اختلال تنظیم قند (هایپوگلیسمی تهدیدکننده حیات که می‌تواند روزها یا هفته‌ها پس از انفوزیون اولیه رخ بدهد و

■ پیشگیری

مؤثرترین راه برای پیشگیری از PCP، حذف علت سرکوب ایمنی به وسیله قطع درمان‌های سرکوبگر ایمنی یا درمان علت زمینه‌ای، مثلاً عفونت HIV، است. بیمارانی که مستعد ابتلا به PCP هستند، از پروفیلاکسی دارویی طی دورانی که مستعد عفونت هستند، سود می‌برند. شمارش سلول‌های $CD4+ T$ در بیماران مبتلا به عفونت HIV، یک نشانگر قابل اعتماد از حساسیت به PCP است، و شمارش سلول‌های زیر ۲۰۰ سلول در هر میکرولیتر اندیکاسیون شروع پروفیلاکسی است (جدول ۲-۲۲۰).

پیشگیری از عفونت

برای بیمارانی که به HIV آلوده نیستند، اما نقص ایمنی دارند، هیچ پارامتر آزمایشگاهی (حتی شمارش سلول‌های $CD4+ T$) که بتواند حساسیت به PCP را با دقت مثبت و منفی مناسب پیش‌بینی کند، وجود ندارد. دوره حساسیت معمولاً براساس تجربه و آشنایی با بیماری زمینه‌ای و رژیم‌های سرکوبگر ایمنی تخمین زده می‌شود. قطع زودهنگام پروفیلاکسی با دسته‌ای از موارد در جمعیت‌های خاص بیماران مثل دریافت‌کنندگان پیوند عضو توپر همراه بوده است. به نظر می‌رسد مخصوصاً بیمارانی که گلوکوکورتیکوئید طولانی‌مدت با دوز بالا دریافت می‌کنند، مستعد PCP هستند. آستانه مواجهه با گلوکوکورتیکوئید که پروفیلاکسی دارویی را ضروری می‌سازد، محل مباحثه است، ولی چنین درمان پیشگیری، در هر بیماری که بیش از معادل ۲۰ mg پردنیزون روزانه برای ۳۰ روز مصرف می‌کند یا کسانی که گلوکوکورتیکوئیدها را همراه با سایر عوامل سرکوب کننده ایمنی دریافت می‌کنند، باید قویاً در نظر گرفته شود. متخصصان توصیه می‌کنند که پروفیلاکسی دارویی برای بیماران دریافت‌کننده‌ی داروی سرکوب‌کننده‌ی خاص ایمنی (مثل مهارکننده‌های TNF، گلوبولین آنتی-تیموسیت، ریتوکسیماب و آلمتوزوماب) مفید است و دوره‌ی آن به صورت تجربی یا تجربه بالینی قبلی و عوامل ایمونولوژیک که به‌طور قابل قبولی با ایمنی مرتبط هستند مثل شمارش سلول $CD4+ T$ ، تخمین زده می‌شود، که مشخص می‌کند چنین تخمین‌هایی دقیق نیستند.

TMP-SMX مؤثرترین داروی پروفیلاکسی است؛ تنها تعداد اندکی از بیمارانی که به طرز قابل اعتمادی یک رژیم پروفیلاکسی دارویی توصیه شده با TMP-SMX را دریافت می‌کنند، دچار PCP می‌شوند. چندین رژیم TMP-SMX با

شریانی - حبابچه‌ای بیشتر یا مساوی ۳۵mmHg) هستند، را بهبود ببخشند، پیشرفتی شگرف در درمان PCP بود. به نظر می‌رسد گلوکوکورتیکوئیدها، التهاب ریوی را کاهش می‌دهند. التهاب ریوی پس از شروع درمان اختصاصی و مرگ ارگان‌سیم‌ها، تحریک می‌شود. درمان با گلوکوکورتیکوئیدها باید استاندارد مراقبت از بیماران مبتلا به عفونت HIV باشد و احتمالاً در بیماران مبتلا به سایر نقایص ایمنی نیز مؤثر است. این درمان، باید همزمان با درمان PCP در موارد متوسط یا شدید بیماری آغاز شود، حتی اگر تشخیص هنوز تأیید نشده و مورد شک باشد. اگر بیماران PLWH یا غیرآلوده به HIV در زمان دریافت دوزهای بالای گلوکوکورتیکوئید به PCP مبتلا شوند، هم برای افزایش دوز استروئید (جهت کاهش پاسخ التهابی به ارگان‌سیم‌های مرده) و هم برای کاهش دوز استروئید (جهت بهبود عملکرد ایمنی) دلایل تئوری وجود دارد ولی شواهد قانع‌کننده‌ای که براساس آن بتوان یک استراتژی خاص را مطرح کرد، وجود ندارند.

هیچ کارآزمایی قطعی، بهترین الگوریتم درمانی را برای بیمارانی که درمان TMP-SMX برای PCP در آن‌ها شکست می‌خورد، تعریف نکرده است. اگر هیچ فرایند عفونی یا غیرعفونی قابل درمان دیگری وجود نداشته باشد و اختلال عملکرد ریوی به نظر تنها ناشی از PCP باشد، اکثر مراجع درمان را از TMP-SMX به پنتامیدین یا کلیندامایسین داخل وریدی به علاوه پریماکین خوراکی تغییر می‌دهند. برخی مراجع نیز دارو یا ترکیب دارویی دوم را به TMP-SMX اضافه می‌کند و آن را حذف نمی‌کنند. اگر بیماران پیش از این گلوکوکورتیکوئید نمی‌گرفتند، این دارو باید به رژیم آن‌ها افزوده شود؛ دوز دارو و رژیم آن که عمدتاً به صورت تجربی انتخاب می‌شوند، به رژیم گلوکوکورتیکوئید بیمار حین شروع درمان PCP بستگی دارد (اگر گلوکوکورتیکوئید دریافت می‌کرده).

برای بیماران مبتلا به عفونت HIV که پیش از شروع ART با PCP مراجعه می‌کنند، در اکثر موارد باید طی دو هفته‌ی اول درمان PCP آغاز شود. البته، سندرم التهابی بازسازی ایمنی (IRIS) می‌تواند اتفاق بیافتد، و تصمیم به شروع ART نیازمند تخصص قابل توجه در خصوص زمان مطلوب شروع ART در ارتباط با بهبود PCP و نیز آگاهی از سایر عوامل مرتبطی است که برای شروع ART در هر بیماری باید مدنظر باشد.

جدول ۲-۲۲۰. بروفلوکسی از پنومونی پنوموسیتیس

دارو(ها)	دوز، راه مصرف	توضیحات
داروی انتخاب اول		
TMP-SMX	یک قرص (با قدرت دو برابر ^a یا یک برابر ^b)، روزانه، خوراکی	بروز افزایش حساسیت بالا است. در حساسیتی که تهدیدکننده حیات نیست می‌توان دوباره این درمان را در نظر گرفت؛ پروتکل افزایش دوز مدنظر باشد.
داروهای جایگزین		
دایسون	۵۰۰ mg دو بار در روز یا ۱۰۰ mg یک بار در روز، خوراکی	همولیز با کمبود G6PD مرتبط است.
دایسون به علاوه پریمتامین به علاوه لکوروین (Leucovorin)	۵۰ mg روزانه، خوراکی	لکوروین، سیتوپنی ناشی از پریمتامین را اصلاح می‌کند.
دایسون به علاوه پریمتامین به علاوه لکوروین	۲۵ mg هفتگی، خوراکی	
دایسون به علاوه پریمتامین	۲۰۰ mg هفتگی، خوراکی	لکوروین، سیتوپنی ناشی از پریمتامین را اصلاح می‌کند.
دایسون به علاوه پریمتامین	۷۵ mg هفتگی، خوراکی	
لکوروین پنتامیدین	۲۵ mg هفتگی، خوراکی	
۳۰۰ mg ماهانه، توسط دستگاه افشانه‌کننده Respigard II (nebulizer)	آئوروسل ممکن است باعث برونکواسپاسم شود.	پنتامیدین احتمالاً اثر کمتری نسبت به TMP-SMX یا رژیم‌های دایسون دارد.
آتوواکُن	۱۵۰۰ mg روزانه، خوراکی	برای جذب مطلوب به غذاهای چرب نیاز دارد.

Single strength.b double strength.a

نشان می‌دهند، گاهی اگر از پروتکل‌های افزایش دوز تدریجی برای آن‌ها استفاده شود، می‌توانند دارو را تحمل کنند. دایسون در کسر قابل توجهی از بیماران واکنش متقاطع با سولفونامیدها دارد و بنابراین ندرتاً در بیمارانی که سابقه واکنش‌های تهدیدکننده حیات به TMP-SMX داشته‌اند، مفید واقع می‌شود. پنتامیدین آئوروسل شده بسیار مؤثر است، ولی به اندازه TMP-SMX تأثیرگذار نیست و ممکن است در مناطقی از ریه که تهویه مناسب ندارند، حفاظت ایجاد نکند. آتوواکُن نیز مؤثر بوده و به خوبی تحمل می‌شود؛ ولی این دارو تنها به صورت

موفقیت استفاده شده‌اند. یک قرص با قدرت یک برابر یا دو برابر به صورت روزانه، رژیم است که بیشترین تجربه در مورد آن وجود دارد ولی یک قرص با قدرت دو برابر، دو یا سه بار در هفته نیز برای جمعیت‌های مختلف بیماران PLWH و بدون HIV توصیه شده است.

بیمارانی که TMP-SMX را تحمل نمی‌کنند (معمولاً به علت حساسیت یا سرکوب مغز استخوان)، داروهای جایگزین شامل، دایسون روزانه، دایسون - پریمتامین هفتگی، آتوواکُن و آئوروسل پنتامیدین ماهانه است. بیمارانی که به TMP-SMX حساسیت

MA L et al: Genome analysis of three *Pneumocystis* species reveals adaptation mechanisms to life exclusively in mammalian hosts. *Nat Commun* 7:10740, 2016.

PANEL ON OPPORTUNISTIC INFECTIONS IN HIV-INFECTED ADULTS AND ADOLESCENTS: Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Accessed June 22, 2021.

ZOLOPA A et al: Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: A multicenter randomized strategy trial. *PLoS One* 4:e5575, 2009.

خوراکی موجود است و جذب گوارشی آن در بیماران که تحرک یا عملکرد گوارشی غیرطبیعی دارند، غیرقابل پیش‌بینی است.

■ برای مطالعه بیشتر

AKGUN KM, MILLER RF: Critical care in human immunodeficiency virus-infected patients. *Semin Respir Crit Care Med* 37:303, 2016.

BUCHACZ K et al: Incidence of AIDS-defining opportunistic infections in a multicohort analysis of HIV-infected persons in the United States and Canada, 2000-2010. *J Infect Dis* 214:862, 2016.

CHEN P et al: Anidulafungin as an alternative treatment for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients who cannot tolerate trimethoprim/sulfamethoxazole. *Int J Antimicrob Agents* 105820:55, 2020.

LEGAL S et al: *Pneumocystis* infection outbreaks in organ transplantation units in France: A nation-wide survey. *Clin Infect Dis* 70:2216, 2020.



بخش ۱۷

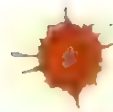
عقونتهای تک یاخته‌ای و

کرمی: ملاحظات عمومی

طریق بافت مهاجرت کرده و به ارگان‌ها تهاجم می‌کند و در آنجا به کرم بالغ تبدیل می‌شود. میزبان‌های واسط که انگل به ارگان‌ها تهاجم می‌کند ممکن است بیماری شدیدی را تجربه کنند.

تک‌یاخته‌ها، ارگانیسم‌های تک‌سلولی میکروسکوپی

هستند. مهم‌ترین تفاوت کرم‌ها و تک‌یاخته‌ها، توانایی تک‌یاخته‌ها (مانند باکتری‌ها) در تکثیر داخل بدن انسان و ایجاد عفونت‌های زیاد است. مکانیسم اصلی ایجاد رشد بدون محدودیت آنها، فرار از پاسخ سیستم ایمنی میزبان است که این کار را با تغییر آنتی‌ژن (تریانوزوما بروسی) یا زندگی داخل سلول‌های میزبان (پلاسمودیوم، باپریا، کریتوسپوریدیوم، لشماینا و توکسوپلازما) انجام می‌دهند. در مقابل، تقریباً همه‌ی کرم‌ها نیاز دارند مراحل را در دیگر میزبان‌ها طی کنند تا چرخه زندگی‌شان کامل شده و تکثیر شوند. در نتیجه به جز استرونژیلوئیدس و کاپیلاریا - که می‌توانند چرخه‌ی زندگی‌شان را در انسان‌ها کامل کنند - افزایش بار عفونت با کرم‌ها، به عفونت‌های مجدد آگروژن تکراری نیاز دارد. بنابراین، افراد مقیم دائم کشورهای اندمیک - که مکرراً در معرض کرم قرار دارند - ممکن است عفونت‌های شدید داشته باشند در حالی که بیش‌تر مسافران که یک یا دو بار در معرض قرار گرفته‌اند، طیف کامل عفونت‌های کرمی مزمن را احتمالاً تجربه نمی‌کنند. برخلاف عفونت‌های کرمی، بیماری‌هایی که نخستین عفونت تک‌یاخته‌ای‌شان را تجربه می‌کنند، معمولاً شدیدترین ابتلا را دارند زیرا ایمنی نسبی اغلب تعداد انگل‌ها را طی عفونت‌های راجعه محدود می‌کند. تکثیر تک‌یاخته‌ها به تعداد زیاد در میزبان نیز باعث ایجاد اشکال مقاوم به دارو می‌شود، به ویژه در مالاریا (فصل ۲۲۲). از آنجایی که تک‌یاخته‌ها به رسته‌های گوناگونی تعلق دارند، درک بیماری‌زایی و مدیریت عفونت‌های آنها زمانی آسان‌تر می‌شود که آنها با محل عفونت تقسیم‌بندی شوند (تک‌یاخته‌های روده‌ای، آسیب آزادی، تک‌یاخته‌های خونی و بافتی) (جدول ۳-۵۱۲). میزبانانی با نقص سیستم ایمنی در خطر عفونت منتشر با تعدادی از تک‌یاخته‌ها هستند، شامل لشماینا، توکسوپلازما، کریتوسپوریدیوم و تریانوزوما کروز - که بیماری‌های مشخص‌کننده‌ی ایدز هستند. در مقابل، استرونژیلوئیدس تنها کرمی است که منتشر می‌شود.



مقدمه‌ای بر عفونت‌های انگلی

Sharon L. Reed

۲۲۱

واژه‌ی پارازیت از واژه‌ی یونانی پارازیتوس (پارا، کنار؛ و زیتوس، غذا) آمده است و به معنی کسی است که سر سفره‌ی دیگری غذا می‌خورد یا با هزینه‌ی کس دیگری زندگی می‌کند. گرچه این موضوع در مورد بسیاری از باکتری‌ها و ویروس‌ها درست است، واژه‌ی "انگل" به صورت قراردادی برای کرم‌ها و تک‌یاخته‌ها به کار می‌رود. این ارگانیسم‌ها بزرگ‌تر و پیچیده‌تر از باکتری‌ها هستند و ساختار سلولی یوکاریوتی شبیه به سلول‌های میزبان انسانی دارند. از نظر تاریخی، این شباهت باعث دشواری در یافتن داروهای ضد انگلی مؤثر شده است که ایجاد سمیت غیرقابل قبول برای سلول‌های انسانی نمی‌کنند. خوشبختانه، تحقیقات گسترده و تکنیک‌های جدید داروهای مناسبی برای درمان امن و مؤثر بیش‌تر عفونت‌های انگلی فراهم کرده است. به فصل S12 برای جزئیات روش‌های تشخیصی و فصل ۲۲۲ برای جزئیات درمان مراجعه کنید.

انگل‌های داخلی انسان‌ها به دو نوع تقسیم می‌شوند: کرم‌ها و تک‌یاخته‌ها. کرم‌ها، ارگانیسم‌های چندسلولی هستند که اغلب با چشم غیرمسلح قابل دیدن هستند (فصل ۲۳۰) و دو رسته دارند: پلاتی هلمینتس^۱ (کرم‌های پهن) و نمات هلمینتس^۲ (کرم‌های حلقوی). هر دو رسته شامل جنس‌هایی هستند که در مسیر گوارشی بالغ می‌شوند و انواعی که پس از خورده شدن یا نفوذ پوستی در بافت مهاجرت می‌کنند. جداول S12-۱ و S12-۲ جنس‌های کرم‌ها، میزبان‌های نهایی و واسط آنها، توزیع جغرافیایی و مراحل انگلی در بدن انسان را نشان می‌دهد.

کلید درک این‌که کدام کرم‌ها از انسان به عنوان میزبان قطعی استفاده می‌کنند، به یادآوردن این نکته است که تخم کرم به لارو تبدیل شده و پس از طی مراحل لاروی به کرم بالغ تبدیل می‌شود. انسان‌ها هنگامی به عنوان میزبان نهایی هستند که لاروهای کرم‌ها را می‌خورند که در روده به کرم بالغ تبدیل شده و معمولاً سبب بیماری خفیف اغلب بدون علامت می‌شود. (مورد استثنا، خوردن لارو فلوک‌های بافتی یا سوماتیک در مراحل آخر است، که در جدول S12-۲ نشان داده شده است). در مقابل، اگر انسان‌ها تخم کرم را بخورند و به عنوان میزبان واسط باشند، تخم به صورت لارو در می‌آید که به روده نفوذ کرده، از

عفونت‌های کرمی

پلاتی هلمینتس (کرم‌های پهن) به انواع نواری (سستودها) و فلوک‌ها (ترماتودها) تقسیم می‌شوند. کرم‌های نواری متشکل از سر یا اسکولکس هستند که حاوی ارگان‌های بند۱ بوده و با بلوغ، باردار می‌شوند. برخی کرم‌های نواری ممکن است طول چند متری داشته باشند؛ طولانی‌ترین کرم‌های نواری در روده ایجاد می‌شوند که ندرتاً در آنجا ایجاد بیماری شدید می‌کنند. در مقابل، فلوک‌ها ارگانیسم‌های کوچک برگ مانندی هستند که اندازه‌شان معیار شدت بیماری نیست.

■ کرم‌های پهن

سستودها کرم‌های پهن براساس گونه، ایجاد عفونت روده‌ای یا سوماتیک می‌کنند. عفونت‌های روده‌ای زمانی رخ می‌دهد که میزبان انسانی لارو داخل بافت میزبان واسط را می‌خورد، در حالی که عفونت‌های سوماتیک زمانی ایجاد می‌شود که انسان‌ها تصادفی تخم دفع شده از میزبان حیوانی قطعی وحشی یا اهلی شده را می‌خورند.

کرم‌های پهن روده‌ای همان‌طور که در جدول ۱-۱۲ نشان داده شده است، انسان‌ها بیش‌تر کرم‌های پهن روده‌ای را با خوردن گوشت میزبان واسط کسب می‌کنند که کامل پخته نشده است. بنابراین، تیا سارناتا عموماً کرم پهن گاوی خوانده می‌شود، تیا سولیوم کرم پهن خوک و دیفلوبوتریوم لاتوم کرم پهن ماهی نام‌گذاری شده است. هایمنولپیس نانا^۲ می‌تواند چرخه‌ی زندگی خود را در روده‌ی انسان کامل کند و با خوردن سوسک حیوانات آلوده یا تخم دفع شده از انسان‌های آلوده یا موش کسب می‌شود. هیچ‌یک از این انگل‌ها آسیب جدی ایجاد نمی‌کنند، عفونت معمولاً بدون علامت است به استثنای دو مورد گهگاه: خوردن تخم T. سولیوم از روده‌ی خود فرد یا فرد آلوده‌ی دیگر، سبب آلودگی سوماتیک می‌شود. D. لاتوم آشکارا ویتامین B12 موجود در روده را جذب می‌کند و می‌تواند در ۱-۲٪ اسکاندیناوی‌های آلوده با استعداد ژنتیکی، انمی بدخیم ایجاد کند.

کرم‌های پهن سوماتیک سه علت عمده‌ی آلودگی سوماتیک با کرم‌های پهن وجود دارد. دو گونه اکینوкокوس سبب اکینوкокوزیس می‌شوند. T. گرانولوزوس با خوردن تصادفی تخم توسط شکارچیان یا گله‌داران از سگ‌هایی که در حین تغذیه

عفونت را از بافت‌های آلوده گوسفند یا حیوانات دیگر گرفته‌اند، حاصل می‌شود. E. مولتی لکولاریس به‌طور اولیه در مناطق sub-Arctic انتقال می‌یابد که انسان تخم را از روباه‌ها، سگ‌ها یا گربه‌هایی می‌گیرد که با مصرف بافت جوندگان آلوده مبتلا شده‌اند. هر دو مورد پس از تبدیل تخم‌ها به لارو سبب کیست هیداتید شده، به روده نفوذ کرده و به کبد یا ریه مهاجرت می‌کنند. تخم خورده شده‌ی T. سولیوم سبب بیماری سوماتیک (سیستی سرکوزیس) می‌شود زمانی که لارو به روده نفوذ کرده، به بافت مهاجرت کرده و معمولاً در عضلات یا CNS کیست تشکیل می‌دهد (cysterci).

ترماتودها فلوک‌ها نیز می‌توانند عفونت روده‌ای و سوماتیک ایجاد کنند (فصل ۲۳۴ و جدول ۱-۱۲). بیش‌تر عفونت‌های فلوک محدود به آسیا، آفریقا، آسیای جنوب شرقی یا اقیانوسیه است. آلودگی با فلوک‌های روده‌ای معمولاً بدون علامت است، گرچه عفونت زیاد گاهی ناراحتی شکمی و اسهال موکوسی ایجاد می‌کند. فلوک‌های کبدی و ریوی سبب عفونت سوماتیک می‌شوند وقتی که انسان لارو میزبان واسط را می‌خورد. کرم بالغ در روده تکوین یافته، به بافت‌های مجاور مهاجرت کرده و سبب بیماری می‌شود. فلوک‌های اصلی کبدی (کلونورکیس سیننسیس، گونه‌های آپیستورکیس، و فاسیولاهپاتیکا) علت کلانژیت باکتریال راجعه (به علت انسداد) یا هایپرتانسیون پورت و سیروز هستند. تنها فاسیولاهپاتیکا در سراسر جهان قابل کسب است؛ مخصوصاً در مناطق پرورش گوسفند شایع است که حیوانات گیاهان آبی (مثل watercress) را می‌خورند. فلوک‌های ریوی (گونه پاراگوئیموس) در همه‌ی جهان به جز اروپا رخ می‌دهد؛ بیش‌تر ضایعات به صورت کیست‌های ریوی هستند گرچه گاهی ضایعات در CNS یا حفره‌ی شکمی رخ می‌دهد.

فلوک‌های خونی ایجاد شیستوزومیازیس می‌کنند که یکی از شایع‌ترین و جدی‌ترین عفونت‌های انگلی است (فصل ۲۳۴ و جدول ۱-۱۲). گونه‌های اصلی عبارت هستند از: شیستوزوما مانسونی، S. هماتویوم و S. ژاپونیکوم. همه‌ی آنها زمانی به انسان انتقال می‌یابند که لارو آزاد از حلزون آلوده در آب تازه دفع شده و وارد پوست می‌شود. خارش شناگران گاهی در پی نفوذ پوستی رخ می‌دهد اما دوره‌ی کوتاهی دارد. سپس لارو در پوست پرت می‌زند تا اینکه رگ خونی بیابد و به ارگان هدف مهاجرت

1- holdfast organs and segments

2- Hymenolepis nana

قلب‌دار در حال حاضر به مناطق بسیار اندمیک محدود است. به جز استرانگیلوئیدس و کیلاریا - که می‌توانند در بدن تکثیر شوند - مواجهه‌های مکرر در زمان برای ایجاد بیماری شدید لازم است. عفونت استرانگیلوئیدس طی دهه‌ها باقی می‌ماند و می‌تواند هنگام نقص سیستم ایمنی منتشر شود. گرچه کیلاریا محدود به روده باقی می‌ماند، عفونت ممکن است آن قدر زیاد شود که انتروپاتی دفع‌کننده‌ی پروتئین و سوءتغذیه سبب بیماری جدی شود.

چرخه‌ی زندگی آسکاریس و کرم‌های قلب‌دار شامل مهاجرت به قلب و ریه پیش از بلوغ در روده است. به طور خاص، عفونت شدید آسکاریس گاهی سبب پنومونی اثوزینوفیلی (سندرم لوفلر) می‌شود. کرمک شایع‌ترین علت عفونت روده‌ای کرم‌های حلقوی پایدار در ایالات متحده و دیگر کشورهای پیشرفته است. خارش ناحیه مقعد و اطراف آن که در اثر مهاجرت کرمک به بیرون مقعد و تخم‌گذاری آن ایجاد می‌شود، در جهان برای خانواده‌ها شناخته شده است.

کرم‌های حلقوی بافتی بیماری‌های اصلی ایجاد شده توسط کرم‌های حلقوی بافتی عبارتند از: فیلاریازیس، آنژیواسترونگیلیازیس، gnathostomiasis و تریشینلوزیس. تاکنون مهم‌ترین آنها در جهان فیلاریازیس است؛ کرم‌های فیلاریال شبیه نخ حدود ۱۲۰ میلیون نفر را در نواحی گرمسیری و نیمه گرمسیری جهان آلوده می‌کنند. چهار گونه فیلاریال سبب سه بیماری مشخص می‌شود: فیلاریازیس لنفاتیک (*Brugia malayi* و *Wuchereria bancrofti*)، کوری دریایچه‌ای (*onchocercus volvulus*) و Loiasis (*Loa Loa*، کرم چشمی آفریقایی). انسان‌ها که مخزن اصلی هستند این عفونت‌ها را از گزش بندپایان آلوده می‌گیرند (جدول ۲-۱۱۲). لاروها به کرم بالغ تکوین می‌یابند که در بافت می‌ماند: در لنف برای فیلاریازیس لنفاتیک و در بافت زیر پوستی برای *O. volvulus* و *L. loa* پس از جفت‌گیری کرم‌های بالغ، لاروهای نسل بعد تولید می‌شود و مهاجرت آنها سبب آسیب بیش‌تر می‌شود.

تکرار مهاجرت لارو و انسداد لنفاتیک‌ها با کرم‌های بالغ برای ایجاد سندرم فیلاریازیس لنفاتیک لازم است؛ بنابراین نامعمول است که سفر کوتاه (اقامت کمتر از سه ماه در منطقه‌ی اندمیک) سبب بیماری جدی شود. در کوری دریایچه‌ای، لارو تولید شده توسط *O. volvulus* بالغ از پوست و چشم مهاجرت

کند. S. مانسونی و S. ژاپونیکوم به رگ‌های مزانتر وارد شده به سمت کبد می‌رود اما S. همتوبیوم وریدهای پیرامون مثانه و حالب را هدف می‌گیرد. تخم‌گذاری زیاد توسط S. مانسونی و S. ژاپونیکوم و واکنش ایمنی به تخم سبب ایجاد گرانولوم می‌شود و با تکرار مواجهه انسداد ورید پورت و سیروز رخ می‌دهد. همین روند در حالب و مثانه طی عفونت با S. همتوبیوم سبب اختلال در جریان ادرار شده و منجر به عفونت‌های ادراری مکرر و آسیب کلیه می‌شود.

■ کرم‌های حلقوی

نماتودها کرم‌های حلقوی ارگانایسم‌های دو جنسی غیربنددار هستند. گونه‌های آلوده‌کننده‌ی انسان، گروه‌های رودمای و بافتی هستند. ممکن است کرم‌های حلقوی پستانداران غیرانسانی خاصی نیز در انسان یافت شود که می‌تواند به پوست محدود شود یا به بافت‌ها مهاجرت کرده و بیماری جدی ایجاد کند (سندرم لارو مهاجر).

کرم‌های حلقوی روده‌ای کرم‌های حلقوی روده‌ای اصلی عبارت هستند از آسکاریس لومبریکوئیدس، نکاتورا آمریکانوس (کرم قلب‌دار دنیای جدید)، انکیلوستوما دث‌دنا (کرم قلب‌دار دنیای قدیم)، تریکورس تریکوریا (کرم شلاق)، انتروبیوس ورمی کولاریس (کرمک)، و استرانگیلوئیدس استرکولاریس. روی هم رفته، عفونت‌های ایجاد شده توسط کرم‌های حلقوی روده‌ای شایع‌ترین عفونت‌ها در جهان هستند. آسکاریس، کرم‌های قلب‌دار و تریکورس هرکدام حدود یک و نیم میلیارد نفر را آلوده می‌کنند و حداقل ۱۰۰-۳۰۰ میلیون استرانگیلوئیدازیس دارند. این عفونت‌ها در کشورهای در حال توسعه و با منابع فقیر شایع‌تر است مخصوصاً در مناطقی که مردم بیرون دفع مدفوع می‌کنند و/یا از مدفوع انسان به عنوان کود ("خاک شب") استفاده می‌شود. عفونت با خوردن تخم انگل (A. لومبریکوئیدس، T. تریکوریا و E. ورمیکولاریس) یا با نفوذ فعال لارو به پوست (کرم قلب‌دار و کاسترکولاریس) رخ می‌دهد (جدول ۲-۱۱۳).

کرم‌های حلقوی روده‌ای در ساکنان مناطق اندمیک با بهداشت پایین می‌توانند مشکلات جدی سلامتی ایجاد کنند، اما مسافران اغلب در معرض خطر پایین بیماری قابل توجه ناشی از این انگل‌ها هستند. انسداد روده و سوءتغذیه ناشی از عفونت شدید آسکاریس و کم‌خونی ناشی از عفونت شدید کرم

کرده سبب آسیب پوستی و در نهایت کوری می‌شود. Loiasis بیماری خفیف‌تری محدود به آفریقای مرکزی و غربی است. گرچه لارو و کرم بالغ Loa از پوست و چشم مهاجرت می‌کند، بسیاری افراد آلوده فاقد علامت هستند و اغلب تنها زمانی عفونت تشخیص داده می‌شود که کرم بالغ در بافت زیر ملتحمه مهاجرت کند و بیمار و پزشک آن را ببینند. توده‌های قرمز پوستی ناشی از مهاجرت پوستی سنگین تورم‌های کالابار^۱ نامیده می‌شوند.

چهار نوع اصلی دیگر عفونت بافتی کرم حلقوی در اثر خوردن لارو در غذای کم‌پخته شده رخ می‌دهد. منابع تریشینلوزیس، خوک و دیگر پستانداران بزرگ هستند؛ برای gnathostomiasis ماهی آب جاری و مرغ؛ برای انکیلوستومیازیس، حلزون، ماهی، میگو و خرچنگ؛ و برای کرم Guinea، کک آب آلوده هستند. عفونت کرم Guinea (دراکونکولیاژیس ایجاد شده با دراکونکولوس مدیننسیس) تقریباً ریشه‌کن شده است. لاروهای تریشینلا اسپیرالیس به روده نفوذ کرده و مهاجرت گسترده‌ای می‌کنند، با ارجحیت بافت اسکلتی؛ آزاد شدن ائوزینوفیلی‌ها و E_h سبب درد عضله شده و ممکن است سبب ورم پلکی و دیگر علائم واکنش‌های آلرژیک ژنرالیزه شود. *Angiostrongylus Cantonensis* شایع‌ترین علت انگلی مننژیت ائوزینوفیلیک است. لارو خورده شده وارد روده شده و به مغز و مننژ مهاجرت می‌کند که در آنجا سریعاً می‌میرند و ائوزینوفیل‌های زیادی را جذب می‌کنند. بیش‌تر بیماران خودبه‌خود بهبود می‌یابند گرچه ممکن است عارضه هم رخ دهد. لارو *Gnathostoma Spinigerum* نیز به روده نفوذ کرده و مهاجرت می‌کند و ارجحیت آن پوست، چشم و مننژ است. آسیب مکانیکی ناشی از مهاجرت و التهاب ایجاد شده با واکنش ایمنی می‌تواند سبب ضایعات boil-like روی پوست، آسیب دردناک چشم و مننژیت ائوزینوفیلیک شود. گرچه مننژیت ائوزینوفیلیک ایجاد شده با *G. Spinigerum* شایع‌تر از *A. Cantonensis* است، اغلب شدیدتر بوده و می‌تواند منجر به فلج یا خون‌ریزی مغزی شود.

عفونت‌های تک‌یاخته‌ای

■ تک‌یاخته‌های روده‌ای

اتاموباهیتولیتیکا یک تک‌یاخته‌ی روده‌ای است که سبب بیماری مهاجم می‌شود. این بیماری شامل دیسانتری یا اسهال خونی است که باید از انواع باکتریایی مثل سالمونلا، کمپیلوباکتر

و شیکلا افتراق داده شود. گرچه آمیبیاز معمولاً آغاز کندتری با تب پایین‌تری نسبت به عفونت‌های باکتریایی دارد. هیستولیتیکا می‌تواند از جریان خون منتشر شده و آبسه‌های دوردست ایجاد کند مخصوصاً در کبد. تشخیص را نمی‌توان با شناسایی کیست یا تروفوزوئیت‌های مشخص داد (فصل ۲۲۳) زیرا آنها مشابه با *E. dispar* غیرمهاجم هستند که در جهان شایع‌تر است.

کریتوسپوریدیوم و ژارديا شایع‌ترین عفونت‌های تک‌یاخته‌ای منتقله از راه آب هستند. کریتوسپوریدیوم می‌تواند سبب همه‌گیری‌های زیاد شود زیرا بسیار مسری بوده و به سطوح بالای کلرین مقاوم است (فصل ۲۲۹). افراد مبتلا به نقص ایمنی به ویژه ایدز، در صورت عدم بازسازی ایمنی ممکن است اسهال آبکی شدید و حتی کشنده داشته باشند. عفونت‌های ایجاد شده توسط دیگر تک‌یاخته‌های روده‌ای - ژارديا، ایزوسپورا، سیکلوسپورا و میکروسپوریدیا (فصل ۲۲۹) - سیر آهسته‌تری با اسهال متناوب دارند. میکروسپوریدیا، تک‌یاخته‌ی خاص اینتراسلولار که اسپورهای عفونی تشکیل می‌دهد، ممکن است سبب عفونت محدود گوارشی در افراد دارای سیستم ایمنی سالم شود، اما مبتلایان به ایدز ممکن است اسهال مزمن و آلودگی منتشر به مجاری تنفسی یا صفراوی داشته باشند.

■ آمیب‌های آزاد زی

آمیب‌های آزادزی آکانتوموبا و نگلریا در جهان در آب جاری و آب شور پیدا می‌شوند (فصل ۲۲۳ و جدول ۳-۱۲). ارگانیسم‌های این دو جنس سندرم‌های بسیار متفاوتی ایجاد می‌کنند. آکانتوموبا در افراد دارای نقص ایمنی معمولاً سبب عفونت مهاجم می‌شود، با توده‌های مغزی و ضایعات پوستی. به هر حال، همه‌ی انسان‌ها پس از تروما به چشم و مواجهه با آب آلوده، مستعد به کراتیت آکانتوموبا هستند. در مقابل، مننژیت نگلریال - کسب شده در دریاچه‌ی گرم یا آب چشمه‌های گرم - سبب مننژیت چرکی ناگهانی و معمولاً کشنده می‌شود. *Balamuthia* که تنها از آمریکا گزارش می‌شود سبب مننگوانسفالوپاتی کند و پلئوسیتوز CSF و ضایعه‌ای فضاگیر در افرادی با سیستم ایمنی سالم می‌شود. علی‌رغم موجود بودن miltefosine - که در محیط آزمایشگاه ضد نگلریا فعالیت می‌کند - عفونت CNS تقریباً همیشه کشنده است.

1- Calabar swelling

■ تک‌یاخته‌های خونی و بافتی

پلاسمودیوم و بابزیا مالاریا که توسط شش گونه پلاسمودیوم ایجاد می‌شود، میزان کشندگی بالاتری از هر عفونت انگلی دیگری دارد (فصل ۲۲۴). همه‌ی گونه‌ها در مناطق استوایی و تحت استوایی با پشه آنوفل ماده منتقل می‌شود. پلاسمودیوم فالسی‌پاروم در آفریقای صحرای بزرگ شایع‌ترین است که در آنجا سبب بیش از ۸۰٪ عفونت‌های مالاریا و ۹۰٪ مرگ‌های مالاریا می‌شود. آلودگی با *P. فالسی* پاروم ممکن است به طور خاص شدید باشد زیرا ارگانسیم می‌تواند به هر اریتروسیتی تهاجم کرده، به سطح بالای انگلی برسد، ارگان‌ها را با چسبیدن به اپی‌تلیوم عروقی آسیب برساند و محتمل‌ترین گونه پلاسمودیوم برای مقاومت به داروهای ضد مالاریا است. پلاسمودیوم ویواکس - علت اصلی مالاریا خارج از آفریقای صحرای بزرگ - به سطوح پایین‌تر پارازیتی می‌رسد و مقاومت دارویی کمتری نشان می‌دهد زیرا تنها به گلبول‌های قرمز با آنتی‌ژن Duffy تهاجم می‌کند. بسیاری از آفریقایی‌ها، مخصوصاً در قسمت غربی قاره فاقد گروه خون دافی هستند، در نتیجه پلاسمودیوم آوالی - علت دیگر مالاریای خفیف‌تر - می‌تواند به صورتی موفقیت‌آمیز با *P. ویواکس* رقابت کند. *P. ویواکس* و *P. آواله* هر دو اشکال پایدار کبدی ایجاد می‌کنند که باید با پریماکین درمان شود (فصل ۲۲۲). از آنجایی که مالاریا می‌تواند گسترده‌ای از علایم - از تب تا کما - ایجاد کند، این تشخیص را باید در مورد هر مسافر یا مهاجری از منطقه‌ی مالاریاخیز در نظر داشت. بابزیا نیز گلبول‌های قرمز را آلوده می‌کند و ممکن است بیماری تب‌دار غیراختصاصی ایجاد کند، یا در بیمارانی که طحال‌برداری شده‌اند عفونت شدید بدهد. این انگل با کنه‌ی ایکسودید حمل می‌شود و از نظر جغرافیایی محدود به قسمت شمال شرقی و نیمه‌ی غربی ایالات متحده است و تنها موارد تک‌گیری از آن در اروپا و دیگر مناطق معتدل گزارش شده است.

تریپانوزوماها هر سه گونه‌ی تریپانوزوماها اشکال دارای فلاژل در گردش خون دارند، اما ایجاد بیماری‌های مختلفی می‌کنند. *T. کروزی* - علت بیماری شاگاس - در آمریکای جنوبی و مرکزی در مدفوع حشرات خونخوار reduviid دفع می‌شود (فصل ۲۲۷). پس از پارازیتی اولیه، بیماران اغلب سال‌ها بدون علامت هستند در حالی که انگل داخل سلول عضله و گانگلیون تکثیر می‌شود. گرچه تنها تعداد کمی از بیماران به سمت آسیب عضوی می‌روند (مگاژوفاگوس و کاردیومیوپاتی)،

تمام بیماران آلوده می‌توانند بیماری را از طریق انتقال خون، انتقال مادر به جنین و پیوند عضو انتقال دهند.

تریپانوزومیازیس آفریقایی به صحرای بزرگ آفریقا محدود می‌شود که در آنجا با گزش پشه‌ی تسه‌تسه منتقل می‌شود. وجود سابقه‌ی گزش تسه‌تسه و وجود شانکر دردناک کلیده‌ای تشخیصی مهمی هستند (فصل ۲۲۷). گرچه انگل‌های ایجادکننده‌ی این بیماری در آفریقای غربی (*Trypanosoma brucei gambiense*) و آفریقای شرقی (*T. brucei rhodesiense*) مشابه به نظر می‌رسند، از نظر ژنتیکی و بالینی متفاوت هستند. *T. b. gambiense* سبب پارازیتی با سطح پایین با تب‌های دوره‌ای ماه‌ها یا سال‌ها قبل از تهاجم به CNS می‌شود، در حالی که *T. b. rhodesiense* سبب پارازیتی با مقدار زیاد شده، زود به CNS تهاجم می‌کند و می‌تواند طی هفته‌ها پس از شروع بیماری منجر به مرگ شود.

لشمانیا لشمانیازیس توسط بیش از ۲۰ گونه تک‌یاخته‌ی اجباری درون سلولی ایجاد می‌شود که توسط پشه خاکی منتقل می‌شود که تقریباً در ۱۰۰ کشور مناطق استوایی و معتدل وجود دارد (فصل ۲۲۶). طیف گسترده‌ای از علایم بالینی رخ می‌دهد، از بهبود خودبه‌خودی، زخم‌های پوستی بدون درد، تا بیماری موکوگوتائوس با تخریب بینی و کام، لشمانیوز احشایی منتشر با درگیری کبدی و طحالی. بیماری حاصله به گونه‌ی آلوده‌کننده و پاسخ ایمنی میزبان بستگی دارد. لشمانیوز احشایی می‌تواند به صورت بیماری حاد تب‌دار با ایجاد هپاتواسپلنومگالی تأخیری بروز کند و یک بیماری مشخص‌کننده‌ی ایدز در بیماران آلوده به HIV است. بیش‌تر از ۹۰٪ موارد لشمانیوز احشایی در هند، بنگلادش، اتیوپی، سودان و برزیل رخ می‌دهد.

توکسوپلازما توکسوپلازما گوندثی یک انگل اجباری درون سلولی در کل جهان است. آلودگی در اثر خوردن اووسیت‌ها در غذا یا آب آلوده یا مدفوع گربه، خوردن کیست‌های بافتی در گوشت نپخته یا انتقال از طریق جفت، رخ می‌دهد. تاکی‌زوتیت‌ها پس از تهاجم گوارشی، به هر سلول هسته‌داری تهاجم کرده و سبب عفونت مادام‌العمر در بیش‌تر بیماران می‌شوند (فصل ۲۲۸). علایم بالینی به سن میزبان و وضعیت ایمنی او در زمان آلودگی بستگی دارد. توکسوپلاسموز مادرزادی

جدول ۱-۲۲۱. عفونت‌های انکلی، با سیستم ارگان و علامت / نشانه‌ها

ORGAN SYSTEM, MAJOR SIGN(S)/SYMPTOM(S)	PARASITE(S)	GEOGRAPHIC DISTRIBUTION	COMMENTS
Skin			
Serpentine rash	Hookworm	Worldwide	Can cause anemia in heavy infections
	<i>Strongyloides</i>	Moist tropics and subtropics	Disseminated infection in immunocompromise
	<i>Toxocara</i> (animal roundworm)	Tropical and temperate zones	Cutaneous or visceral larva migrans
Itchy skin rash	<i>Onchocerca</i>	Mexico, Central/South America, Africa	Larvae detectable in skin snips and nodules
Painless ulcers	<i>Leishmania</i>	Tropics and subtropics	Amastigotes detectable in biopsies; may cause destructive mucocutaneous infection; AIDS-defining infection
Skin nodules	<i>Onchocerca</i>	Mexico, South America, Africa	Large nodules of adult worms
	<i>Loa loa</i> (African eye worm)	Western and central Africa	Migratory nodules
	<i>Gnathostoma</i>	Southeast Asia and China	Migratory nodules with eosinophilia
Painful nodules, especially involving feet	<i>Dracunculus</i> (Guinea worm)	Africa	Nearly eradicated
Central Nervous System			
Somnolence, seizures, coma	<i>Plasmodium falciparum</i>	Subtropics and tropics	Cerebral malaria, especially in children
	<i>Trypanosoma brucei rhodesiense</i>	Sub-Saharan eastern Africa	Painful chancre from tsetse fly bite; death in weeks to months
Space-occupying lesions, seizures	<i>Acanthamoeba</i>	Worldwide	Immunocompromised individuals
	<i>Balamuthia</i>	Americas	Indolent meningoencephalitis with brain mass
	<i>Toxoplasma</i>	Worldwide	Reactivation disease in immunocompromise; ring-enhancing lesions; AIDS-defining infection
	<i>Taenia solium</i>	Mexico, Central/South America, Africa	Cysticercosis; variable sized or calcified larval cysts on CT
	<i>Schistosoma japonicum</i>	Far East	Aberrant eggs can form brain or spinal cord masses.
	<i>Schistosoma mansoni</i>	Africa, Central/South America	Aberrant eggs can form brain or spinal cord masses.
Pyogenic meningitis	<i>Naegleria</i>	Worldwide	Motile trophozoites in fresh cerebrospinal fluid; pyogenic; rapid death
Eosinophilic meningitis	<i>Angiostrongylus</i> (rat lung worm)	Southeast Asia, Pacific, Caribbean	Most common cause globally of eosinophilic meningitis; spontaneous resolution
	<i>Gnathostoma</i>	Southeast Asia and China	Migratory nodules
Eyes			
Painful corneal ulcers	<i>Acanthamoeba</i>	Worldwide	Freshwater and brackish water; corneal trauma; long-wear contact lenses
Corneal opacification	<i>Onchocerca</i>	Mexico, Central/South America, Africa	Immune response to microfilaria in cornea
Congenital or adult visual loss	<i>Toxoplasma</i>	Worldwide	Primary infection in pregnancy and normal hosts; reactivation infection in immunocompromised
Retinal mass	<i>Toxocara</i>	Worldwide	Ocular larva migrans
Visible roundworm in eye	<i>Onchocerca</i>	Mexico, Central/South America, Africa	Worms may cross eye during migration.
	<i>L. loa</i>	Western and central Africa	Worms may cross eye during migration.
Pain, possible vision loss	<i>Gnathostoma</i>	Southeast Asia and China	Migratory skin nodules, eosinophilia
Lungs			
Pulmonary nodule/abscess	<i>Paragonimus</i>	Far East, Africa, Americas	Ectopic migration to abdomen or central nervous system
Cough, transient infiltrates, eosinophilia	Migrating helminths	Worldwide	Loeffler's syndrome from migrating <i>Ascaris</i> , hookworm, <i>Strongyloides</i>
Heart			
Pulmonary edema	<i>P. falciparum</i> (complication)	Tropics and subtropics	End-organ damage from severe malaria
Cardiomegaly, arrhythmias	<i>Trypanosoma cruzi</i>	Mexico, Central/South America	Late amastigote infection of myocardium; AIDS-defining infection
Gastrointestinal Tract			
Hepatosplenomegaly	Malaria (multiple episodes)	Tropics and subtropics	Splenomegaly with anemia and recurrent fever are hallmarks of malaria.
	<i>S. mansoni</i>	Africa, Central/South America	Portal obstruction with cirrhosis and late varices
	<i>Leishmania donovani</i> complex	Tropics and subtropics	Visceral leishmaniasis; AIDS-defining infection
Hepatomegaly	<i>Entamoeba histolytica</i>	Tropics	Acute with fever, right-upper-quadrant pain; or chronic with enlarged liver; hypochoic abscess(es) on ultrasound or CT
	<i>Echinococcus</i>	Sheep-raising areas	Characteristic cysts of liver > lung
	<i>Fasciola</i>	Sheep-raising areas	Eosinophilia

ORGAN SYSTEM MAJOR SIGN(S)/SYMPTOM(S)	PARASITE(S)	GEOGRAPHIC DISTRIBUTION	COMMENTS
Cholangitis	<i>Clonorchis</i>	China, Southeast Asia	Recurrent cholangitis and late cholangiocarcinoma
	<i>Microsporidia</i>	Worldwide	AIDS
	<i>Cryptosporidium</i>	Worldwide	AIDS-defining infection
Bloody diarrhea	<i>E. histolytica</i>	Tropics	Less fever than in diarrhea of bacterial etiology
	<i>S. mansoni</i>	Africa, Central/South America	Only in heavy, acute infection with fever and eosinophilia
	<i>S. japonicum</i>	Far East	Only in heavy, acute infection
Watery diarrhea	<i>Cryptosporidium</i>	Worldwide	Severe in immunocompromised patients
	<i>Giardia</i>	Worldwide	Foul-smelling stool with steatorrhea
	<i>Isospora belli</i>	Worldwide	Fever, abdominal pain, chronic diarrhea
	<i>Microsporidia</i>	Worldwide	Chronic diarrhea with AIDS
	<i>Cepilaria</i>	Southeast Asia, Egypt	Malabsorption, wasting
Passage of large roundworm (>6 cm)	<i>Ascaris</i>	Worldwide	Patients may confuse the roundworm with an earthworm.
Small roundworms visible around anus	Pinworm	Worldwide	Anal itching; eggs rarely detected by ova and parasite (O&P) exam
	<i>Trichuris</i>	Worldwide	Rectal prolapse with heavy infection in children
Passage of tapeworm segments	<i>T. solium</i> or <i>Taenia saginata</i>	Worldwide	Usual reason for seeking medical care
	<i>Diphyllobothrium latum</i>	Worldwide	Pernicious anemia in genetically predisposed Scandinavians
Genitourinary System			
Itchy discharge	<i>Trichomonas vaginalis</i>	Worldwide	Common sexually transmitted disease of both sexes
Hematuria	<i>Schistosoma haematobium</i>	Africa	Hematuria with negative cultures, urinary tract infections, and late bladder cancer
Muscular System			
Myalgias, myositis	<i>Trichinella</i>	Worldwide	Palpebral swelling, high-level eosinophilia
Bloodstream			
Fever without localizing symptoms	<i>Plasmodium</i>	Tropics and subtropics	Consider in any patient from a malarious area.
	<i>Babesia</i>	New England, United States	Geographically limited; worse with splenectomy
	<i>T. brucei rhodesiense</i> , <i>T. brucei gambiense</i>	Sub-Saharan Africa	Limited to tsetse fly range; painful chancre; adenopathy and cyclical fevers; early (<i>rhodesiense</i>) or late (<i>gambiense</i>) central nervous system involvement
	Filariae	Asia, India	Periodic fever with eosinophilia, adenolymphangitis, chronic lymphangitis
	<i>L. donovani</i> complex	Tropics and subtropics	Hepatosplenomegaly, fever, wasting; AIDS-defining infection

*See also text and Tables S12-1, S12-2, and S12-3 for vectors and routes of transmission.

سابقه‌ی مسافرت مخصوصاً به کشورهای در حال توسعه یک جزء مهم است. هرچه مدت زمان توقف در منطقه اندمیک از نظر عفونت‌های انگلی مهم‌تر باشد، خطر حتی برای مسافران سالم بیشتر است. به علاوه، دیگر عوامل شانس کسب این عفونت‌ها را افزایش می‌دهند. قابل توجه است که نقص ایمنی احتمال ایجاد برخی عفونت‌های انگلی جدی‌تر را بالا می‌برد. حتی مسافران سالم با برنامه‌ی سفر تفریحی، سفر به مناطق روستایی یا مناطق جنگلی یا کمپ پناهندگی در معرض خطر بالا هستند. مهاجران کشورهای در حال توسعه ممکن است در جستجوی راهنمایی برای رفع علایم مرتبط با عفونت‌های انگلی باشند. کسب اطلاعات در مورد سابقه‌ی واکسیناسیون فرد و انجام پروفیلاکسی دارویی مناسب مالاریایی حیاتی است. تأیید اخیر اولین واکسن پارازیتی علیه P. فالسی پاروم خیلی هیجان‌انگیز است، ولی فقط برای کودکان در مناطق با شیوع بالا می‌باشد چون اثر آن اندک است. برای مثال، احتمال اینکه تب تیفوئید علت تب طول کشیده در فرد ایمن شده

نتیجه‌ی عفونت اولیه‌ی مادر است؛ عوارض در ابتدای بارداری شدیدتر بوده و شامل نقایص بینایی، شنوایی و شناختی هستند. نوزادانی که در اواخر بارداری مبتلا می‌شوند ممکن است نرمال به نظر برسند اما دهه‌ها بعد کوریوریتینیت نشان می‌دهند. عفونت اولیه در میزبانان با سیستم ایمنی خوب ممکن است بدون علامت باشد، به صورت سندرم شبه منونوکلئوز عفونی یا کوریوریتینیت طی همه‌گیری خود را نشان دهد. در نقص ایمنی ناشی از ایدز یا پیوند عضو، فعال شدن مجدد عفونت پنهان مغزی در صورت عدم تشخیص و درمان زودهنگام، می‌تواند کشنده باشد.

رویکرد به بیمار

عفونت انگلی

شرح حال و معاینه‌ی بالینی کامل کلید تشخیص هر بیماری و به ویژه عفونت‌های انگلی است. از آنجایی که بسیاری از عفونت‌های انگلی جدی در ایالات متحده رایج نیستند،

■ برای مطالعه بیشتر

- ASHLEY EA et al: Malaria. Lancet 391:1608, 2018.
- FINK D et al: Fever in the returning traveler. BMJ 360:j5773, 2018. RUPALI P: Introduction to tropical medicine. Infect Dis Clin N Am 33:1, 2019.
- THWAITES GE, DAY NPJ: Approach to fever in the returning traveler. N Engl J Med 376:6, 2017.
- VOS T et al: Global, regional, and national incidence, prevalence and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systemic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet 390:1211, 2017.

باشد کمتر است. به‌طور مشابه، احتمالاً علت زردی و تب در بیمارانی با ایمنی کامل هپاتیت A یا B نیست. در این دوره‌ی زمانی که مقاومت دارویی در حال افزایش است، حتی انجام پروفیلاکسی دارویی مناسب‌بر علیه مالاریا تضمین نمی‌کند که تب به علت مالاریا نباشد. با این حال اکثر مسافرانی که مالاریا می‌گیرند اصلاً پروفیلاکسی نگرفته‌اند یا کافی نگرفته‌اند. گرچه این ملاحظات ثابت نمی‌کند که علایم توسط انگل‌ها ایجاد شده‌اند، تشخیص افتراقی را محدود می‌کنند.

جنبه‌های مهم دیگری در شرح حال وجود دارد از جمله زمان آغاز علایم. آیا علایم زمانی آغاز شد که فرد هنوز در منطقه‌ی اندمیک بود یا پس از بازگشت به ایالات متحده شروع شد؟ اگر طی سفر شروع شده، آیا هیچ درمانی گرفته است؟ مالاریا باید اولین موردی باشد که در بیمار تب‌داری که از منطقه اندمیک برگشته، مدنظر قرار می‌گیرد. اگر بیمار در بازگشت از سفر خوب بوده است، زمان شروع علایم یک نکته‌ی حیاتی است. برای مثال، اگر علامت اصلی تب است که بیش‌تر از ۱۴-۱۰ روز پس از ترک منطقه‌ی اندمیک شروع شده است، بسیاری بیماری‌های استوایی را می‌توان رد کرد از جمله تب دانگ، تب chikungunya و عفونت ویروسی زیکا. از طرف دیگر، تبی که چند ماه یا بیشتر پس از بازگشت شروع شده احتمالاً به علت مالاریا است. اسهال مسافران - که شایع‌ترین شکایت مسافران است - معمولاً توسط باکتری‌ها یا ویروس‌ها ایجاد می‌شود و در زمانی کوتاه با یا بدون درمان بهبود می‌یابد. اسهال مسافران در صورتی که برای هفته‌ها ادامه یابد، به احتمال بیش‌تری منشأ انگلی دارد.

بیش‌تر بیمارانی که پس از مسافرت بین‌المللی با پزشک مشورت می‌کنند یا علایم آزاردهنده دارند یا برای بررسی علایم ارجاع داده شده‌اند که منبع آن نامشخص است. پس از شرح حال دقیق سفر شامل علایم مسافر و مناطق دقیق جغرافیایی بازدید شده، معاینه فیزیکی کاملی باید انجام شود. علایم و یافته‌های فیزیکی باید به تشخیص احتمالی کمک کند. جدول ۱-۲۲۱ علایم عفونت‌های انگلی اصلی را بسته به عضو و منطقه‌ی جغرافیایی نشان می‌دهد و ارتباطاتی که بین اپیدمیولوژی و علایم بالینی هست را بیان می‌کند.

داروهای مورد استفاده در درمان عفونت‌های انگلی

Thomas A. Moore

عفونت‌های انگلی بیش از نیمی از جمعیت دنیا را درگیر می‌کنند و موجب تحمیل بار عمده‌ای بر سلامتی به‌ویژه در کشورهای توسعه‌نیافته می‌شوند؛ یعنی جایی که از حداکثر شیوع این عفونت‌ها برخوردار هستند. برخی عفونت‌های انگلی از جمله مالاریا در طول چند دهه گذشته دوائر عواملی نظیر از بین بردن جنگل‌ها، تغییرات جمعیتی، افزایش درجه حرارت کره زمین و سایر حوادث آب و هوایی، گسترش یافته‌اند. علیرغم تلاش‌هایی که در جهت توسعه واکسن و کنترل ناقل صورت گرفته است، ولی دارودرمانی همچنان مؤثرترین وسیله کنترل عفونت‌های انگلی محسوب می‌شود. با این حال تلاش برای مبارزه علیه گسترش برخی بیماری‌ها با موانعی نظیر ایجاد و گسترش مقاومت‌های دارویی و معرفی محدود داروهای ضدانگلی جدید و افزایش داروهای قلبی و اخیراً سودجویی که به‌طور قابل توجهی هزینه مواردی که مقرون به صرفه بودند را افزایش داد، روبرو است. با این وجود دلایل زیادی برای خوش‌بین بودن وجود دارند. طرح‌های بلندپروازانه جهانی جهت کنترل یا حذف تهدیدهایی از قبیل ایدز، سل و مالاریا، موفقیت‌هایی نشان داده‌اند. شناسایی بار قابل توجهی که توسط بیماری‌های گرمسیری «مغفول» ایجاد می‌شود، باعث ایجاد همکاری‌های چند ملیتی جهت توسعه و گسترش داروهای ضد انگلی مؤثر شده است. علاوه بر این، تولید

در مورد استفاده از دارو در افرادی با بیماری کبدی وجود دارد. درمان با یک دوز آلبندازول در انسان عمدتاً بدون عارضه‌ی جانبی است (فرکانس کل $\geq 1\%$). دوره‌های طولانی‌تر (مثلاً در تجویز برای بیماری سیستمیک و آلتونلار اکتینوکوک) با اختلال عملکرد کبد و سمیت مغز استخوان همراه بوده است. بنابراین، وقتی استفاده‌ی طولانی مد نظر است، دارو باید در دوره‌های درمانی ۲۸ روزه با استراحت ۱۴ روزه تجویز شود. درمان طولانی با آلبندازول با دوز کامل (800 mg/d) باید در بیمارانی که داروهایی با اثر شناخته شده روی سیستم سیتوکروم P450 دارند، با احتیاط انجام شود.

داروهای

آلوده در درمان...

آمودیاکین آمودیاکین بیش از ۶۰ سال است که در درمان مالاریا استفاده می‌شود اما امروزه به علت افزایش مقاومت استفاده از آن - مانند کلروکلین (4-aminoquinoline اصلی دیگر) - محدود شده است. آمودیاکین با تشکیل هموزوئین از طریق ترکیب شدن با هم تداخل ایجاد می‌کند این دارو به سرعت جذب می‌شود و پس از تجویز خوراکی، به عنوان یک پیش‌دارو عمل می‌کند؛ متابولیت اصلی پلاسما، monodesethylamodiaquine عامل اصلی ضد مالاریا است. آمودیاکین و متابولیت‌های آن در ادرار دفع می‌شوند اما توصیه‌ای مبنی بر تنظیم دوز آن در بیمارانی با اختلال عملکرد کلیوی وجود ندارد. ممکن است آگرانولوسیتوز و هپاتوتوکسیسیته با استفاده‌ی مکرر ایجاد شود؛ بنابراین این دارو نباید برای پروفیلاکسی استفاده شود. آمودیاکین علیرغم مقاومت گسترده، در برخی مناطق در ترکیب با دیگر داروهای ضد مالاریا مخصوصاً در کودکان مؤثر است (مثل artesunate سولفادوکسین - پریمتامین). گرچه در لیست اقلام دارویی اساسی WHO، آمودیاکین هنوز در ایالات متحده موجود نیست.

آمفوتریسین B (نگاه کنید به جدول ۱-۲۲۲ و فصل ۳۱۱)

Antimonials* علی‌رغم عوارض جانبی همراه و نیاز به درمان طولانی تزریقی، ترکیبات antimonial پنج‌ظرفیتی (Sb^V) طراحی شده (درمان خط اول همه‌ی اشکال لشمائیز در دنیا باقی مانده‌اند، چون از نظر مالی قابل تهیه و مؤثر هستند و لزوم زمان باقی مانده‌اند. antimonials پنج‌ظرفیتی تنها پس از کاهش زیستی به شکل سه ظرفیتی (III) - که تریانوتیون ردوکاز، آنزیم حیاتی درگیر در مدیریت استرس اکسیداتیو

واکسن‌ها علیه چندین بیماری گرمسیری ادامه دارد.

این فصل منحصرأ به داروهایی می‌پردازد که برای درمان عفونت‌های انگلی به کار می‌روند. توصیه‌های درمانی خاص در مورد بیماری‌های انگلی انسانی در فصل‌های مربوط آورده شده‌اند. بسیاری از داروهایی که اینجا بحث شده‌اند توسط اداره‌ی غذا و داروی آمریکا تأیید شده‌اند اما برای درمان عفونت خاص تحقیقاتی در نظر گرفته می‌شوند. داروهایی که در متن با (*) مشخص شده‌اند از طریق مراکز خدمات دارویی CDC (تلفن ۶۳۷-۶۳۹-۴۰۴؛ ایمیل: drugservice@cdc.gov) در دسترس هستند. داروهای مشخص شده با علامت (+) تنها از طریق سازنده‌هایشان در دسترس هستند؛ شماره‌ی این افراد از طریق CDC موجود است.

جدول ۱-۲۲۲ نمایی کلی از هر دارو به دست می‌دهد (شامل برخی داروها که در فصل‌های دیگر هم آورده شده‌اند)، همچنین سمیت‌های اصلی، طیف عملکرد و امنیت استفاده طی بارداری و شیردهی را بیان می‌کند.

آلبندازول آلبندازول مانند همه‌ی بنزیمیدازول‌ها، به صورت انتخابی با اتصال به بتاتوبولین آزاد در نماتودها عمل می‌کند، پلیمریزه شدن توبولین و برداشت گلوکز وابسته به میکروتوبول را مهار می‌کند. آسیب غیرقابل برگشت در سلول‌های گوارشی نماتودها رخ داده و منجر به گرسنگی و مرگ و بیرون‌راندن توسط میزبان می‌شود. این تخریب اساسی متابولیسم سلولی، درمانی برای طیف گسترده‌ای از بیماری‌های انگلی فراهم می‌آورد.

آلبندازول به ندرت از دستگاه گوارش جذب می‌شود. این ویژگی برای درمان کرم‌های روده‌ای مفید است اما برای کرم‌های بافتی (مثل بیماری هیداتید و سیستی سرکوزیس عصبی) مناسب نیست زیرا نیاز دارند مقدار کافی داروی فعال به محل عفونت برسد. تجویز با غذاهای پرچرب (حدود 40 g) جذب دارو را تا پنج برابر افزایش می‌دهد. متابولیت آلبندازول سولفوکسید مسئول اثر درمانی دارو خارج از لومن روده است. آلبندازول سولفوکسید از سد خونی مغزی رد می‌شود و به سطحی بسیار بالاتر از پلاسما می‌رسد. غلظت بالای آن در CSF ممکن است توجیه‌کننده‌ی کارایی آلبندازول در درمان سیسی سرکوز عصبی باشد.

آلبندازول عمدتاً در کبد متابولیزه می‌شود اما داده‌های کمی

جدول ۱-۲۲۲. مرور داروهای مورد استفاده در درمان عفونت‌های انگلی

DRUGS BY CLASS	PARASITIC INFECTION(S)	ADVERSE EFFECTS	MAJOR DRUG-DRUG INTERACTIONS	PREGNANCY CLASS ^a	BREAST MILK
4-Aminoquinolines					
Amodiaquine	Malaria ^b	Agrenulocytosis, hepatotoxicity	No information	Not assigned	Yes ^c
Chloroquine	Malaria ^b	<i>Occasional:</i> pruritus, nausea, vomiting, headache, hair depigmentation, exfoliative dermatitis, reversible corneal opacity <i>Rare:</i> irreversible retinal injury, nail discoloration, blood dyscrasias	Antacids and kaolin: reduced absorption of chloroquine Ampicillin: bioavailability reduced by chloroquine Cimetidine: increased serum levels of chloroquine Cyclosporine: serum levels increased by chloroquine	Not assigned ^d	Yes ^c
Piperaquine	Malaria ^b	<i>Occasional:</i> GI disturbances	None reported	Not assigned	Yes
8-Aminoquinolines					
Primaquine	Malaria ^b	<i>Frequent:</i> hemolysis in patients with G6PD deficiency <i>Occasional:</i> methemoglobinemia, GI disturbances <i>Rare:</i> CNS symptoms	Quinacrine: potentiated toxicity of primaquine	Contraindicated	Yes
Tafenoquine	Malaria ^b	<i>Frequent:</i> hemolysis in patients with G6PD deficiency, mild GI upset <i>Occasional:</i> methemoglobinemia, headache	No information	Not assigned	Yes
Aminoalcohols					
Halofantrine	Malaria ^b	<i>Frequent:</i> abdominal pain, diarrhea <i>Occasional:</i> ECG disturbances (dose-related prolongation of QTc and PR interval), nausea, pruritus; contraindicated in persons who have cardiac disease or who have taken mefloquine in the preceding 3 weeks	Concomitant use of agents that prolong QTc interval contraindicated	C	No information
Lumefantrine	Malaria ^b	<i>Occasional:</i> nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain, anorexia, headache, dizziness	Plasma levels increased by darunavir and nevirapine, decreased by efavirenz	Not assigned	No information
Aminoglycosides					
Paromomycin	Amebiasis, ^b infection with <i>Dientamoeba fragilis</i> , giardiasis, cryptosporidiosis, leishmaniasis	<i>Frequent:</i> GI disturbances (oral dosing only) <i>Occasional:</i> nephrotoxicity, ototoxicity, vestibular toxicity (parenteral dosing only)	No major interactions	Oral: B Parenteral: not assigned ^d	No information
Amphotericin B					
Amphotericin B deoxycholate	Leishmaniasis, ^a amebic meningoencephalitis	<i>Frequent:</i> fever, chills, hypokalemia, hypomagnesemia, nephrotoxicity <i>Occasional:</i> vomiting, dyspnea, hypotension	Antineoplastic agents: renal toxicity, bronchospasm, hypotension Glucocorticoids, ACTH, digitalis: hypokalemia Zidovudine: increased myelo- and nephrotoxicity	B	No information
Amphotec (InterMune)					
Amphotericin B lipid complex, ABLC (Abelcet)					
Amphotericin B, liposomal (AmBisome)					
Antimonials					
Pentavalent antimony ^c	Leishmaniasis	<i>Frequent:</i> arthralgias/myalgias, pancreatitis, ECG changes (QT prolongation, T wave flattening or inversion)	No major interactions Antiarrhythmics and tricyclic antidepressants: increased risk of cardiotoxicity	Not assigned Not assigned	Yes No information
Meglumine antimoniate					
Artemisinin and derivatives					
Artesether	Malaria ^b	<i>Occasional:</i> neurotoxicity (ataxia, convulsions), nausea, vomiting, anorexia, contact dermatitis	No information	Not assigned	Yes ^c
Artemether			Artemether levels decreased by darunavir, efavirenz, and nevirapine	C	Yes ^c
Artesunate ^d			Mefloquine: levels decreased and clearance accelerated by artesunate	C	Yes ^c
Dihydroartemisinin			Mefloquine: increased absorption	Not assigned	Yes ^c

عفونت‌های تک‌یاختهای و کرمی: ملاحظات عمومی

جدول ۱: ۲۲۲. مرور داروهای مورد استفاده در درمان عفونت‌های انگلی (ادامه)

DRUGS BY CLASS	PARASITIC INFECTION(S)	ADVERSE EFFECTS	MAJOR DRUG-DRUG INTERACTIONS	PREGNANCY CLASS*	BREAST MILK
Atovaquone	Malaria, ^b babesiosis	<i>Frequent:</i> nausea, vomiting <i>Occasional:</i> abdominal pain, headache	Plasma levels decreased by rifampin, tetracycline, atazanavir, efavirenz, lopinavir/ritonavir; bioavailability decreased by metoclopramide	C	No information
Azoles Fluconazole Itraconazole Ketoconazole	Leishmaniasis	<i>Serious:</i> hepatotoxicity <i>Rare:</i> exfoliative skin disorders, anaphylaxis	Warfarin, oral hypoglycemics, phenytoin, cyclosporine, theophylline, digoxin, dofetilide, quinidine, carbamazepine, rifabutin, busulfan, docetaxel, vinca alkaloids, pimozide, alprazolam, diazepam, midazolam, triazolam, verapamil, atorvastatin, cerivastatin, lovastatin, simvastatin, tacrolimus, sirolimus, indinavir, ritonavir, saquinavir, alfentanil, buspirone, methylprednisolone, trimetrexate: plasma levels increased by azoles Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, isoniazid, rifabutin, rifampin, antacids, H ₂ -receptor antagonists, proton pump inhibitors, nevirapine: decreased plasma levels of azoles Clarithromycin, erythromycin, indinavir, ritonavir: increased plasma levels of azoles	C	Yes
Benzimidazoles Albendazole	Ascariasis, capillariasis, clonorchiasis, cutaneous larva migrans, cysticercosis, ^b echinococcosis, ^b enterobiasis, eosinophilic enterocolitis, gnathostomiasis, hookworm, lymphatic filariasis, microsporidiosis, strongyloidiasis, trichinellosis, trichostrongyliasis, trichuriasis, visceral larva migrans	<i>Occasional:</i> nausea, vomiting, abdominal pain, headache, reversible alopecia, elevated aminotransferases <i>Rare:</i> leukopenia, rash	Dexamethasone, praziquantel: plasma level of albendazole sulfoxide increased by ~50%	C	Yes ^c
Mebendazole	Ascariasis, ^b capillariasis, eosinophilic enterocolitis, enterobiasis, ^b hookworm, ^b trichinellosis, trichostrongyliasis, trichuriasis, ^b visceral larva migrans	<i>Occasional:</i> diarrhea, abdominal pain, elevated aminotransferases <i>Rare:</i> agranulocytosis, thrombocytopenia, alopecia	Cimetidine: inhibited mebendazole metabolism	C	No information
Thiabendazole	Strongyloidiasis, ^b cutaneous larva migrans, ^b visceral larva migrans ^b	<i>Frequent:</i> anorexia, nausea, vomiting, diarrhea, headache, dizziness, asparagus-like urine odor <i>Occasional:</i> drowsiness, giddiness, crystalluria, elevated aminotransferases, psychosis <i>Rare:</i> hepatitis, seizures, angioneurotic edema, Stevens-Johnson syndrome, tinnitus	Theophylline: serum levels increased by thiabendazole	C	No information
Triclabendazole	Fascioliasis, paragonimiasis	<i>Occasional:</i> abdominal cramps, diarrhea, biliary colic, transient headache	No information	Not assigned	Yes
Benznidazole	Chagas disease	<i>Frequent:</i> rash, pruritus, nausea, leukopenia, paresthesias	No major interactions	Not assigned	No information
Clindamycin	Babesiosis, malaria, toxoplasmosis	<i>Occasional:</i> pseudomembranous colitis, abdominal pain, diarrhea, nausea/vomiting <i>Rare:</i> pruritus, skin rashes	No major interactions	B	Yes ^c
Diloxanide furoate	Amebiasis	<i>Frequent:</i> flatulence <i>Occasional:</i> nausea, vomiting, diarrhea <i>Rare:</i> pruritus	None reported	Contraindicated	No information

جدول ۱-۲۲۲. مرور داروهای مورد استفاده در درمان عفونت‌های انگلی (ادامه)

DRUGS BY CLASS	PARASITIC INFECTION(S)	ADVERSE EFFECTS	MAJOR DRUG-DRUG INTERACTIONS	PREGNANCY CLASS*	BREAST MILK
Eflornithine ^a (difluoromethylornithine, DFMO)	Trypanosomiasis	<i>Frequent:</i> pancytopenia <i>Occasional:</i> diarrhea, seizures <i>Rare:</i> transient hearing loss	No major interactions	Contraindicated	No information
Emetine and dehydroemetine ^c	Amebiasis, fascioliasis	<i>Severe:</i> cardiotoxicity <i>Frequent:</i> pain at injection site <i>Occasional:</i> dizziness, headache, GI symptoms	None reported	X	No information
Folate antagonists					
Dihydrofolate reductase inhibitors Pyrimethamine	Malaria, ^b isosporiasis, toxoplasmosis ^b	<i>Occasional:</i> folate deficiency <i>Rare:</i> rash, seizures, severe skin reactions (toxic epidermal necrolysis, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome)	Sulfonamides, proguanil, zidovudine: increased risk of bone marrow suppression when used concomitantly	C	Yes
Proguanil and chlorproguanil	Malaria	<i>Occasional:</i> urticaria <i>Rare:</i> hematuria, GI disturbances	Atazanavir, efavirenz, lopinavir/ritonavir: plasma levels of proguanil decreased	C	Yes
Trimethoprim	Cyclosporiasis, isosporiasis	Hyperkalemia, GI upset, mild stomatitis	Methotrexate: reduced clearance Warfarin: effect prolonged Phenytoin: hepatic metabolism increased	C	Yes
Dihydropterolate synthetase inhibitors: sulfonamides	Malaria, ^b toxoplasmosis ^b	<i>Frequent:</i> GI disturbances, allergic skin reactions, crystalluria <i>Rare:</i> severe skin reactions (toxic epidermal necrolysis, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome), agranulocytosis, aplastic anemia, hypersensitivity of the respiratory tract, hepatitis, interstitial nephritis, hypoglycemia, aseptic meningitis	Thiazide diuretics: increased risk of thrombocytopenia in elderly patients Warfarin: effect prolonged by sulfonamides Methotrexate: levels increased by sulfonamides Phenytoin: metabolism impaired by sulfonamides Sulfonylureas: effect prolonged by sulfonamides	B	Yes
Dihydropterolate synthetase inhibitors: sulfones					
Dapsone	Leishmaniasis, malaria, toxoplasmosis	<i>Frequent:</i> rash, anorexia <i>Occasional:</i> hemolysis, methemoglobinemia, neuropathy, allergic dermatitis, anorexia, nausea, vomiting, tachycardia, headache, insomnia, psychosis, hepatitis <i>Rare:</i> agranulocytosis	Rifampin: lowered plasma levels of dapsone	C	Yes
Fumagillin	Microsporidiosis	<i>Rare:</i> neutropenia, thrombocytopenia	None reported	No information	No information
Furazolidone	Giardiasis	<i>Frequent:</i> nausea/vomiting, brown urine <i>Occasional:</i> rectal itching, headache <i>Rare:</i> hemolytic anemia, disulfiram-like reactions, MAO inhibitor interactions	Risk of hypertensive crisis when administered for >5 days with MAO inhibitors	C	No information
Iodoquinol	Amebiasis, ^b balantidiasis, <i>D. fragilis</i> infection	<i>Occasional:</i> headache, rash, pruritus, thyrotoxicosis, nausea, vomiting, abdominal pain, diarrhea <i>Rare:</i> optic neuritis, peripheral neuropathy, seizures, encephalopathy	No major interactions	C	No information
Lactones					
Ivermectin	Ascariasis, cutaneous larva migrans, gnathostomiasis, loiasis, lymphatic filariasis, onchocerciasis, ^b scabies, strongyloidiasis, ^b trichuriasis	<i>Occasional:</i> fever, pruritus, headache, myalgias <i>Rare:</i> hypotension	No major interactions	C	Yes ^c
Moxidectin	Onchocerciasis	<i>Occasional:</i> fever, pruritus, headache, myalgias <i>Rare:</i> orthostatic hypotension, elevated transaminases	No major interactions	C	Yes ^c

عفونت‌های تک‌پاختهای و کرمی: ملاحظات عمومی

جدول ۱-۲۲۲. مرور داروهای مورد استفاده در درمان عفونت‌های انگلی (ادامه)

DRUGS BY CLASS	PARASITIC INFECTION(S)	ADVERSE EFFECTS	MAJOR DRUG-DRUG INTERACTIONS	PREGNANCY CLASS ^a	BREAST MILK
Macrolides					
Azithromycin	Babesiosis	<i>Occasional:</i> nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain <i>Rare:</i> angioedema, cholestatic jaundice	Cyclosporine and digoxin: levels increased by azithromycin Nelfinavir: increased levels of azithromycin	B	Yes
Spiramycin ^b	Toxoplasmosis	<i>Occasional:</i> GI disturbances, transient skin eruptions <i>Rare:</i> thrombocytopenia, QT prolongation in an infant, cholestatic hepatitis	No major interactions	Not assigned ^d	Yes ^c
Mefloquine	Malaria ^b	<i>Frequent:</i> lightheadedness, nausea, headache <i>Occasional:</i> confusion; nightmares; insomnia; visual disturbance; transient and clinically silent ECG abnormalities, including sinus bradycardia, sinus arrhythmia, first-degree AV block, prolongation of QTc interval, and abnormal T waves <i>Rare:</i> psychosis, convulsions, hypotension	Administration of halofantrine <3 weeks after mefloquine use may produce fatal QTc prolongation. Mefloquine may lower plasma levels of anticonvulsants. Levels are decreased and clearance is accelerated by artesunate. Mefloquine decreases plasma levels of ritonavir and possibly other protease inhibitors.	C	Yes
Melarsoprol ^f	Trypanosomiasis	<i>Frequent:</i> myocardial injury, encephalopathy, peripheral neuropathy, hypertension <i>Occasional:</i> G6PD-induced hemolysis, erythema nodosum leprosum <i>Rare:</i> hypotension	No major interactions	Not assigned	No information
Metrifonate	Schistosomiasis	<i>Frequent:</i> abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhea, headache, vertigo, bronchospasm <i>Rare:</i> cholinergic symptoms	No major interactions	B	No
Mifetosine	Leishmaniasis, ^b primary amebic meningoencephalitis	<i>Frequent:</i> mild and transient (1-2 days) GI disturbances within first 2 weeks of therapy (resolve after treatment completion); motion sickness <i>Occasional:</i> reversible elevations of creatinine and aminotransferases	No major interactions	Not assigned	No information
Nicklosamide	Intestinal cestode infections ^b	<i>Occasional:</i> nausea, vomiting, dizziness, pruritus	No major interactions	B	No information
Nifurtimox ^f	Chagas disease	<i>Frequent:</i> nausea, vomiting, abdominal pain, insomnia, paresthesias, weakness, tremors <i>Rare:</i> seizures (all reversible and dose-related)	No major interactions	Not assigned	No information
Nitazoxanide	Cryptosporidiosis, ^b giardiasis ^b	<i>Occasional:</i> abdominal pain, diarrhea <i>Rare:</i> vomiting, headache	Increases plasma levels of highly protein-bound drugs (e.g., phenytoin, warfarin)	B	No information
Nitroimidazoles					
Metronidazole	Amebiasis, ^b balantidiasis, dracunculiasis, giardiasis, trichomoniasis, ^b <i>D. fragilis</i> infection	<i>Frequent:</i> nausea, headache, anorexia, metallic aftertaste <i>Occasional:</i> vomiting, insomnia, vertigo, paresthesias, disulfiram-like effects <i>Rare:</i> seizures, peripheral neuropathy	Warfarin: effect enhanced by metronidazole Disulfiram: psychotic reaction Phenobarbital, phenytoin: accelerate elimination of metronidazole Lithium: serum levels elevated by metronidazole Cimetidine: prolonged half-life of metronidazole Oral solutions of antiretrovirals containing alcohol: disulfiram effect due to alcohol	B	Yes
Tinidazole	Amebiasis, ^b giardiasis, trichomoniasis	<i>Occasional:</i> nausea, vomiting, metallic taste	See metronidazole	C	Yes

جدول ۱-۲۲۲. مرور داروهای مورد استفاده در درمان عفونت‌های انگلی (ادامه)

DRUGS BY CLASS	PARASITIC INFECTION(S)	ADVERSE EFFECTS	MAJOR DRUG-DRUG INTERACTIONS	PREGNANCY CLASS*	BREAST MILK
Suramin†	Trypanosomiasis	<i>Frequent:</i> immediate: fever, urticaria, nausea, vomiting, hypotension; delayed (up to 24 h): exfoliative dermatitis, stomatitis, paresthesias, photophobia, renal dysfunction <i>Occasional:</i> nephrotoxicity, adrenal toxicity, optic atrophy, anaphylaxis	No major interactions	Not assigned	No information
Tetracyclines	Balantidiasis, <i>D. fragilis</i> infection, malaria; lymphatic filariasis (doxycycline)	<i>Frequent:</i> GI disturbances <i>Occasional:</i> photosensitivity dermatitis <i>Rare:</i> exfoliative dermatitis, esophagitis, hepatotoxicity	Warfarin: effect prolonged by tetracyclines	D	Yes

*Based on U.S. Food and Drug Administration (FDA) pregnancy categories of A-D, X. †Approved by the FDA for this indication. ‡Not believed to be harmful. §Use in pregnancy is recommended by international organizations outside the United States. ¶Only AmBisome has been approved by the FDA for this indication. †Available through the CDC. *Only artemether (in combination with lumefantrine) and artesunate have been approved by the FDA for this indication. †Available through the manufacturer. Abbreviations: ACTH, adrenocorticotropic hormone; AV, atrioventricular; CNS, central nervous system; ECG, electrocardiogram; G6PD, glucose 6-phosphate dehydrogenase; GI, gastrointestinal; MAO, monoamine oxidase.

طولانی دیده می‌شود.

مشتقات آرتیمیزینین* Artesunate, artemether, artemotil و عضو والد یعنی artemisinin لاکتون‌های سسکوئترین مشتق شده از گیاه کرم چوب *Artemisia annua* هستند. این داروها حداقل ده برابر از دیگر داروهای ضد مالاریا در انسان قوی‌تر هستند و در حال حاضر مقاومت متقابل با داروهای ضد مالاریای شناخته شده ندارند؛ بنابراین، به عنوان خط اول درمان مالاریای فالسی‌پاروم شدید هستند. ترکیبات آرتیمیزینین در مقابل اشکال خونی غیرجنسی گونه‌های پلاسمودیوم به سرعت مؤثر هستند اما در مقابل اشکال داخل کبدی فعال نیستند. آرتیمیزینین و مشتقات آن - به استثنای artesunate - بسیار محلول در چربی هستند و از غشای سلول‌های میزبان و انگل رد می‌شوند. یکی از عوامل توضیح‌دهنده سمیت بالای انتخابی دارو در مقابل مالاریا این است که گلبول‌های قرمز آلوده به انگل، آرتیمیزینین و مشتقات آن را به میزان ۱۰۰ برابر بیش‌تر از گلبول‌های قرمز غیرآلوده تغلیظ می‌کنند. تأثیر ضد مالاریایی این داروها در ابتدا ناشی از متابولیت فعال دی‌هیدروآرتیمیزینین است؛ در حضور هم یا آهن مولکولی، بخش اندوپراکسید دی‌هیدروآرتیمیزینین تجزیه شده و تولید رادیکال‌های آزاد و دیگر متابولیت‌هایی می‌کند که پروتئین‌های انگل را از بین می‌برد. ترکیبات دارویی براساس نوع مشتق، به اشکال خوراکی، رکتال، تزریقی داخل وریدی یا داخل عضلانی موجود هستند. در ایالات متحده، artesunate داخل

گونه‌های لشماتیا، را مهار می‌کند - فعال هستند. این واقعیت که گونه‌های لشماتیا از تریانتیون استفاده می‌کنند تا گلوکاتیون (که توسط سلول‌های پستانداران مورد استفاده قرار می‌گیرد) ممکن است فعالیت ویژه به انگل antimonials را توضیح دهد. داروها توسط سیستم رتیگولواندوتلیال برداشت می‌شوند و فعالیت آنها در مقابل گونه‌های لشماتیا ممکن است با این لوکالیزاسیون تقویت شود. استیوگلوکونات سدیم تنها antimonial پنج ظرفیتی موجود در ایالات متحده است؛ مگلوین آنتی‌مونیات عمدتاً در کشورهای فرانسه زبان استفاده می‌شود.

مقاومت مشکل اصلی در برخی مناطق است. گرچه عدم پاسخ سطح کم به Sb^v در هند در دهه ۱۹۷۰ دیده شد، افزایش دوز توصیه شده‌ی روزانه (تا ۲۰ mg/kg) و طول درمان (تا ۲۸ روز) مقاومت رو به افزایش را تا ۱۹۹۰ جبران کردند. از آن زمان اختلال پایداری در ظرفیت Sb^v برای القای درمان طولانی‌مدت در مبتلایان به کالآزار که در شرق هند زندگی می‌کنند، وجود داشته است. عفونت همزمان با HIV پاسخ درمانی را مختل می‌کند.

استیوگلوکونات سدیم در محلول آبی موجود است و تزریقی تجویز می‌شود. به نظر می‌رسد antimony دو فاز حذف دارد. هنگامی که دارو به صورت وریدی تجویز می‌شود، نیمه عمر متوسط فاز اول کمتر از ۲ ساعت است؛ نیمه عمر میانگین فاز حذفی انتهایی حدود ۳۶ ساعت است. این فاز کندتر ممکن است به علت تبدیل antimony پنج ظرفیتی به شکل سه ظرفیتی باشد که علت محتمل عوارض جانبی است که اغلب با درمان

بنابراین، انگل‌های مقاوم به atovaquone قابل انتقال به فردی دیگر نیستند. این موقعیت ممکن است توضیح دهد که چرا مقاومت بالینی قرار است گزارش شود.

فراهمی زیستی atovaquone به صورتی قابل توجه متغیر است. جذب پس از یک دوز خوراکی کم است، با غذای چرب دو تا سه برابر می‌شود و بالای ۷۵۰ mg محدود به دوز است. نیمه عمر حذفی در بیمارانی با نقص متوسط کبدی افزایش دارد. به علت احتمال تجمع دارو، استفاده از atovaquone عموماً در افراد با میزان کلیرانس کراتینین کمتر از ۳۰ mL/min کنترااندیکاسیون دارد. در بیماران مبتلا به اختلال کلیوی خفیف تا متوسط، تنظیم دوز لازم نیست.

آزیترومایسین (مراجعه کنید به جدول ۱-۲۲۲ و فصل ۱۴۴)

آزول‌ها (مراجعه کنید به جدول ۱-۲۲۲ و فصل ۲۱۱)

بنزنیدازول* این مشتق نیتروایمی‌دازول خوراکی برای درمان شاگاس - با میزان بهبودی ۹۰-۸۰٪ در عفونت‌های حاد - به کار می‌رود. این دارو اثر تریپانوسیدال خود را با تولید رادیکال‌های اکسیژن اعمال می‌کند. انگل‌ها به علت کمبود نسبی در آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان به این رادیکال‌ها بیش‌تر از سلول‌های پستانداران حساس هستند. همچنین به نظر می‌رسد بنزنیدازول تعادل بین واسطه‌های پیش و ضد التهابی را با تنظیم کاهش ساخت نیتريت، اینترلوکین ۶ و ۱۰ در ماکروفاژها تغییر می‌دهد. بنزنیدازول بسیار چربی‌دوست بوده و سریع جذب می‌شود. دارو به صورتی گسترده متابولیزه می‌شود؛ تنها ۵٪ دوز به صورت تغییر نیافته در ادرار دفع می‌شود. بنزنیدازول به خوبی تحمل می‌شود، عوارض جانبی نادر بوده و معمولاً به صورت ناراحتی گوارشی یا راش خارش‌دار بروز می‌کند.

کلروکین این داروی 4-aminoquinoline فعالیت مشخص و سریع شیزونتی سیدال و گامتوسیدال در برابر اشکال خونی P. اوواله و P. مالاریه و نیز گونه‌های حساس P. و بواکس و P. فالسی‌پاروم دارد. در مقابل اشکال داخل کبدی (P. اوواله و P. و بواکس) فعال نیست. اریتروسیت‌های آلوده به انگل، کلروکین را با غلظت‌های بالاتری از اریتروسیت‌های نرمال جذب می‌کنند. کلروکین - یک پایه ضعیف - به علت شیب نسبی PH بین فضای خارج سلولی و واکوئل غذایی اسیدی، در واکوئل‌های

وریدی برای درمان مالاریای شدید که به کینیدین پاسخ نمی‌دهد موجود است - از طریق مالاریا hotline CDC (۷۷۰-۴۸۸-۷۷۸۸ یا ۷۷۰-۴۸۸-۷۱۰۰ [بدون مالیات]، M-F، و EST ۱۶۳۰-۰۸۰۰؛ ۷۷۰-۴۸۸-۷۱۰۰). آرتمیزینین و مشتقات آن به سرعت از جریان خون پاک می‌شوند. به علت نیمه عمر کوتاهشان برای پروفیلاکسی و درمان تک‌دارویی استفاده نمی‌شوند. به نظر می‌رسد عوارض جانبی جزئی باشد گرچه برادی‌کاردی سینوسی و بلوک قلبی موقت درجه یک گزارش شده است. با وجود بررسی فراوان، سمیت برای جنین و اعصاب در انسان‌ها - علی‌رغم مدل‌های حیوانی - دیده نشده است. این داروها تنها باید در ترکیب با یک داروی طولانی اثرتر (مثلاً artesunate-mefloquine، piperazine artesunate-dihydroartemisinin) استفاده شوند. در حالی که artesunate تنها در ایالات متحده از سرویس دارویی CDC در دسترس است، فرمول ترکیبی artemether و lumefantrino برای درمان مالاریا فالسی‌پاروم حاد غیرعارضه‌دار کسب شده در مناطقی که پلاسمودیوم فالسی‌پاروم به کلروکین و آنتی‌فولیات‌ها مقاوم است، به‌طور گسترده وجود دارد.

Atovaquone آتوواکون یک هیدروکسی نفتوکینون با فعالیت ضد تک‌یاخته‌ای وسیع‌الطیف از طریق مهار انتخابی انتقال الکترونی میتوکندریایی انگل است. این دارو هنگام استفاده با پیریمتامین و آزیترومایسین فعالیت قوی در برابر توکسوپلاسموزیس و با بزیوزیس (به ترتیب) نشان می‌دهد. آتوواکون یک روش جدید عملکرد در برابر گونه‌های پلاسمودیوم دارد که سیستم انتقال الکترون را در سطح کمپلکس سیتوکروم bc1 مهار می‌کند. دارو در برابر مراحل اریتروسیتی و خارج اریتروسیتی گونه‌های پلاسمودیوم فعال است؛ در هر حال، از آنجایی که hypnozoites را از کبد ریشه‌کن نمی‌کند، بیمارانی با پلاسمودیوم و بواکس یا پلاسمودیوم اوواله باید پروفیلاکسی رادیکال دریافت کنند.

Malarone یک ترکیب با دوز ثابت از atovaquone و پروگوانیل است که برای پروفیلاکسی مالاریا و نیز درمان مالاریای p. فالسی‌پاروم حاد و بدون عارضه استفاده می‌شود. این دارو در مناطقی با p. فالسی‌پاروم مقاوم به چند دارو مؤثر بوده است. مقاومت به atovaquone از طریق جهش‌هایی در کمپلکس سیتوکروم b میتوکندری انگل به سرعت ایجاد می‌شود. به هر حال، جهش‌ها منجر به عقیم شدن انگل‌های ماده می‌شود؛

غذایی داخل اریتروسیستی انگل‌ها تجمع پیدا می‌کند. کلروکین به محض ورود به واکوئل غذایی اسیدی، به سرعت به یک شکل پروتونه‌ی غیرقابل نفوذ به غشا تبدیل شده و گیر می‌افتد. ادامه‌ی تجمع کلروکین در واکوئل‌های غذایی اسیدی انگل منجر به سطوح دارویی ۶۰۰ برابر بیش‌تر از پلاسما - در این منطقه - می‌شود. میزان زیاد کلروکین منجر به افزایش PH در واکوئل غذایی می‌شود به میزان بالاتر از سطح لازم برای فعالیت بهینه‌ی اسیدپروتئاز و پلی‌مراز هم انگل را مهار می‌کند؛ در نتیجه انگل به صورتی مؤثر با پسماندهای متابولیکی خودش کشته می‌شود. پلاسمودیوم‌های مقاوم به کلروکین - در مقایسه با گونه‌های حساس - کلروکین را سریع‌تر به خارج از کمپارتمان‌های داخل انگلی انتقال داده و غلظت‌های کمتری از کلروکین در وزیکول‌های اسیدی خود نگه می‌دارند. هیدروکسی کلروکین - هم‌زاد کلروکین - در کارایی ضد مالاریایی، معادل کلروکین است اما برای درمان بیماری‌های اتوایمیون ارجح است (به علت سمیت چشمی کمتر در دوزهای بالا).

کلروکین به خوبی جذب می‌شود. به علت اثر گسترده‌ی اتصال بافتی، دوز بارگذاری برای رسیدن به غلظت پلاسمایی مؤثر لازم است. سطح درمانی دارو در پلاسما ۲-۳ ساعت پس از تجویز خوراکی (راه ارجح) حاصل می‌شود. کلروکین را می‌توان وریدی تجویز کرد اما تجویز بیش از حد سریع وریدی ممکن است منجر به تشنج و مرگ ناشی از کلاپس قلبی عروقی شود. میانگین نیمه عمر کلروکین ۴ روز است اما با کاهش سطح پلاسمایی، میزان دفع کم می‌شود در نتیجه تجویز هفتگی برای پروفیلاکسی در مناطقی با گونه‌های حساس ممکن است. حدود نیمی از داروی مادر در ادرار دفع می‌شود اما دوز نباید برای مبتلایان به مالاریای حاد و نارسایی کلیه کم شود.

سیپروفلوکساسین (مراجعه کنید به جدول ۱-۲۲۲ و فصل ۱۴۴)

کلیندامایسین (مراجعه کنید به جدول ۱-۲۲۲ و فصل ۱۴۴)

دایسون (مراجعه کنید به جدول ۱-۲۲۲ و فصل ۱۸۱)

دهیدروامتین امتین یک آلکالوئید مشتق شده از ایپاکاک است؛ دهیدروامتین به صورت صناعی از امتین مشتق می‌شود و کمتر سمی در نظر گرفته می‌شود. هر دو دارو در برابر انتامو

هیستولیتیکا فعال بوده و به نظر می‌رسد با بلوک کردن طولی‌سازی پپتید و بنابراین مهار سنتز پروتئین عمل می‌کنند. امتین پس از تجویز وریدی به سرعت جذب شده، سریعاً در بدن توزیع شده و آهسته در ادرار به صورت تغییرنیافته دفع می‌شود. هر دو دارو در بیماران دچار بیماری کلیوی منع مصرف دارند.

دی‌اتیل کاربامازین * DEC که مشتقی از داروی ضد کرم پیرازین با تاریخچه‌ای طولانی از استفاده‌ی موفق است، درمان انتخابی فیلاریازیس لنفاتیکی و Loiasis بوده و برای لارو مهاجر احشایی هم استفاده شده است. گرچه پیرازین خودش فعالیت ضد فیلاریال ندارد، حلقه‌ی پیرازین DEC برای فعالیت دارو ضروری است. مکانیسم عمل DEC هنوز کامل شناخته نشده است. مکانیسم‌های پیشنهادی عبارت هستند از: بی‌حرکت‌سازی به علت مهار گیرنده‌های عضلانی کولینرژیک انگل، تخریب تشکیل میکروتوبول‌ها، تغییر غشاهای سطحی کرمی که منجر به افزایش کشتن توسط سیستم ایمنی می‌زبان می‌شود. DEC قابلیت چسبندگی اتوزینوفیل‌ها را افزایش می‌دهد. ایجاد مقاومت تحت فشار دارویی (کاهش پیش‌رونده‌ی کارایی وقتی دارو به صورت گسترده در انسان‌ها استفاده می‌شود) تاکنون مشاهده نشده است، گرچه DEC تأثیرات متغیری در افراد با فیلاریازیس دارد. تجویز ماهانه، پروفیلاکسی مؤثری در برابر فیلاریازیس بنکروفتی و Loiasis ایجاد می‌کند.

DEC پس از تجویز خوراکی به خوبی جذب می‌شود و حداکثر غلظت پلاسمایی طی ۲-۱ ساعت حاصل می‌شود. شکل تزریقی دارو موجود نیست. دارو عمدتاً با دفع کلیوی حذف می‌شود و کمتر از ۵٪ در مدفوع یافت می‌شود. اگر باید بیش از یک دوز به فردی با اختلال کلیوی داده شود، دوز باید همراه با کاهش میزان کلیرانس کراتینین کم شود. قلیایی کردن ادرار مانع دفع کلیوی شده و نیمه عمر DEC را افزایش می‌دهد. استفاده در بیماران با اونکوسرسیازیس می‌تواند باعث تسریع واکنش Mazzotti با خارش، تب و آرترالژی شود. DEC هم مانند دیگر پیرازین‌ها در مقابل گونه‌های آسکاریس فعال است. بیمارانی که آلودگی هم‌زمان با این نماتود دارند ممکن است پس از درمان، کرم زنده دفع کنند.

Diloxanide Furoate این دارو که آستانیلید جایگزین شده است، در لومن فعال بوده و برای ریشه‌کنی کیست‌های انتامو یا هیستولیتیکا استفاده می‌شود. این دارو پس از خوردن

گراوتر است. به شکل خوراکی یا داخل وریدی قابل تجویز است. دوز باید در نارسایی کلیه کمتر شود. افلورنیتین از سد خونی مغزی رد می‌شود؛ سطوح CSF در افراد با شدیدترین درگیری CNS بالاترین است.

فوماژیلین⁺ این دارو که در اصل به عنوان یک ترکیب ضد آنژیونیک مشتق شده از قارچ اسپرژیلوس فومیگاتوس کشف شد، یک آنتی‌بیوتیک نامحلول در آب است که بر ضد میکروسپوریدیا فعال است و به صورت موضعی برای درمان عفونت‌های چشمی در اثر گونه‌های *Encephalitozoon* به کار می‌رود. فوماژیلین در صورت استفاده سیستمیک مؤثر بود اما سبب ترومبوسیتوپنی در همه‌ی گیرنده‌ها در هفته‌ی دوم درمان شد؛ این عارضه‌ی جانبی با قطع دارو اصلاح شد. عملکرد دارو از طریق اتصال به متیونین آمینوپپتیداز ۲ و در نتیجه مهار تکثیر میکروسپوریدیایی با بلوک کردن غیرقابل برگشت محل فعال است.

فورازولیدون این مشتق نیتروفروران یک داروی مؤثر جایگزین برای درمان ژیاوردیازیس بوده و در مقابل ایزوسپورا بلی هم عمل می‌کند. از آنجا که این تنها داروی فعال روی ژیاوردیا است که به صورت مایع موجود است، اغلب برای درمان بچه‌های کوچک استفاده می‌شود. فورازولیدون سبب فعال‌سازی کاهشی در تروفوزوئیت‌های ژیاوردیا لامبلیا می‌شود - که علی‌رغم فعال‌سازی کاهشی مترونیدازول، NADH اکسیداز را فعال می‌کند. تأثیر کشندگی با سمیت محصولات کاهش‌یافته مرتبط است - که اجزای مهم سلولی از جمله DNA را نابود می‌کند. گرچه تصور می‌شد که فورازولیدون خوراکی عمدتاً جذب نمی‌شود، بروز عوارض جانبی سیستمیک نشان می‌دهد که این تصور نادرست است. بیش‌تر از ۶۵٪ از دارو به صورت متابولیت‌های رنگی در ادرار وجود دارد. امپرازول فراهمی زیستی فورازولیدون خوراکی را کاهش می‌دهد.

فورازولیدون یک مهارکننده‌ی منوآمین اکسیداز (MAO) است؛ بنابراین باید در تجویز هم‌زمان آن با دیگر داروها (به ویژه سمپاتومیمتیک آمین‌هایی که غیرمستقیم عمل می‌کنند) و غذاها و نوشیدنی‌های دارای تیرامین احتیاط کرد. به هر حال، بحران هیپرتانسیو در بیماران دریافت‌کننده‌ی فورازولیدون گزارش نشده و پیشنهاد شده است که - از آنجایی که فورازولیدون MAO را کم‌کم طی چند روز مهار می‌کند - خطر در صورت محدود بودن

توسط آنزیم‌های لومن یا مخاط روده هیدرولیز شده، فوروئیک اسید و استر دی لوکسانید - کشنده‌ی آمیب - آزاد می‌کند.

این دارو به تنهایی به افرادی داده می‌شود که علامت ندارند و کیست دفع می‌کنند. در بیماران مبتلا به عفونت‌های آمیبی فعال، عموماً دیلوکسانید در ترکیب با یک ۵- نیتروایمیدازول مثل مترونیدازول یا تینیدازول داده می‌شود. دیلوکسانید فوروآت به سرعت پس از مصرف خوراکی جذب می‌شود. وقتی این دارو هم‌زمان با ۵- نیتروایمیدازول تجویز شود، سطح دیلوکسانید طی یک ساعت به حداکثر رسیده و طی ۶ ساعت ناپدید می‌شود. حدود ۹۰٪ دوز خوراکی طی ۴۸ ساعت در ادرار دفع می‌شود - عمدتاً به صورت متابولیت گلوکوروئید. این دارو در زنان باردار و شیرده و کودکان زیر ۲ سال کنترااندیکاسیون دارد.

Eflornithine* افلورنیتین (دی‌فلوئورومتیل ارنیتین یا DFMO) آنالوگ فلئورینه شده‌ی آمینواسید ارنیتین است. گرچه اصالتاً برای کاربرد ضد نئوپلاسم طراحی شده بود، ثابت شده است که ضد برخی تریپانوزوماتیدها عمل می‌کند.

افلورنیتین بر ضد تمام مراحل عفونت با تریپانوزوما بروسشی گامینس فعالیت می‌کند، در هر صورت بر ضد تریپانوزوما بروسشی رودزنس فعالیت ندارد. این دارو به عنوان مهارکننده‌ی خودکشی غیرقابل برگشت ارنیتین دکربوکسیلاز - اولین آنزیم در ساخت زیستی پلی‌آمین پوترسین و سپرمیدین - عمل می‌کند. پلی‌آمین‌ها برای ساخت تریپانوتیون - آنزیم لازم برای نگه‌داری تیول‌های داخل سلولی در وضعیت ردوکس صحیح - و برداشت متابولیت‌های واکنشی اکسیژن ضروری هستند. در هر حال، پلی‌آمین‌ها برای تقسیم سلولی در یوکاریوت‌ها ضروری هستند و ارنیتین دکربوکسیلاز در تریپانوزوم‌ها و پستانداران مشابه است. بخشی از فعالیت ضد انگلی انتخابی افلورنیتین با ساختار آنزیم تریپانوزومال قابل توضیح است. در این ساختار یک توالی ۳۶ آمینواسید C-ترمینال، که در دکربوکسیلاز ارنیتین پستانداران هست، وجود ندارد. این تفاوت منجر به turnover کمتر ارنیتین دکربوکسیلاز و کاهش سریع‌تر پلی‌آمین‌ها در میزبان تریپانوزوم در مقایسه با میزبان پستاندار می‌شود. به نظر می‌رسد کارایی کاهش یافته‌ی افلورنیتین در مقابل تریپانوزوما بروسشی رودزنس به علت توان انگل در جایگزینی سریع‌تر آنزیم مهار شده در مقایسه با تریپانوزوما بروسشی گامینس است.

این دارو نسبت به درمان سنتی، سمیت کمتری دارد اما

درمان به دوره‌ی ۵ روزه کم است. از آنجایی که آنمی همولیتیک ممکن است در بیماران با کمبود G6PD و ناپایداری گلوکاتینون رخ دهد، درمان با فورازولیدون در مادران شیرده و نوزادان کنترااندیکه است.

Halofantrine این phenanthrenemethanol-۹ یکی از سه گروه آریل آمینوالکل‌هایی است که نخستین بار به عنوان داروهای احتمالی ضد مالاریا توسط "برنامه‌ی شیمی‌درمانی مالاریا جنگ جهانی دوم" شناسایی شد. باور بر این است که فعالیت آن مشابه کلروکین است، گرچه یک جایگزین خوراکی برای درمان مالاریای ناشی از P. فالسی‌پاروم مقاوم به کلروکین است.

تصور می‌شود که Halofantrine یک مکانیسم مشترک یا بیش‌تر با 4-aminoquinolines دارد و با فری پروتوپورفیرین IX یک کمپلکس تشکیل داده و در تجزیه‌ی هموگلوبین تداخل ایجاد می‌کند. نشان داده شده که به پلاسمپسین - یک آنزیم تخریب‌کننده‌ی هموگلوبین مختص پلاسمودیا - متصل می‌شود.

Halofantrine فراهمی زیستی نامنظمی نشان می‌دهد، اما جذب آن قویاً با خوردن غذای چرب افزایش می‌یابد. نیمه عمر حذف این دارو ۱-۲ روز است. دارو بیش‌تر در مدفوع دفع می‌شود. Halofantrine با سیتوکروم P450 آنزیم CYP3A4 به N-debutyl-halofantrine متابولیزه می‌شود. در طی درمان باید از آب گریپ‌فروت اجتناب کرد زیرا هم فراهمی زیستی دارو را افزایش می‌دهد و هم سبب طولانی شدن فاصله‌ی QT با مهار CYP3A4 در سطح انتروسیست می‌شود. Halofantrine نباید همزمان با یا کمتر از ۳ هفته بعد از مفلوکین تجویز شود که علت آن پتانسیل وقوع طولانی شدن کشنده فاصله‌ی QTc در الکتروکاردیوگرافی است.

یدوکینول یدوهیدروکسی (دی‌یدوهیدروکسی کین) - که یک هیدروکسی کینولون است - داروی لومینال مؤثری برای درمان آمیبیاز، بالانتیدیازیس و عفونت با دی‌انتاموبافرازیلیس است. مکانیسم عملکرد آن نامشخص است. جذب دارو کم است. از آنجا که دارو شامل ۶۴٪ ید متصل به صورت ارگانیک است، باید در مبتلایان به بیماری تیروئید با احتیاط مصرف شود. درمانیت ناشی از ید گاهی طی درمان یدوکینول رخ می‌دهد. سطوح ید

سرم متصل به پروتئین طی درمان ممکن است افزایش یابد و می‌تواند با تست‌های مشخص عملکرد تیروئید تداخل داشته باشد. این تأثیرات ممکن است برای ۶ ماه پس از قطع درمان پایدار باشند. یدوکینول در بیماری کبدی نباید مصرف شود. واکنش‌های مربوط به درمان با دوز بالای طولانی (نوریت اپتیک، نوروپاتی محیطی) جدی‌تر هستند که در صورت رعایت دوز رژیم توصیه شده رخ نمی‌دهند.

ایورمکتین ایورمکتین (22,23-dihydroavermectin) یک مشتق ماکروسایکلک لاکتون آورمکتین است که توسط اکتینومایست ساکن خاک به نام استریتومایسز آورمیتیلیس تولید می‌شود. ایورمکتین در دوزهای پایین روی طیف گسترده‌ای از کرم‌ها و اکتوپارازیت‌ها اثر دارد و داروی انتخابی درمان انکوسرکیازیس، استرونژیلوئیدیازیس، لارو مهاجر پوستی و جرب است. ایورمکتین بسیار روی میکروفیلاری‌های فیلاریازهای لنفاتیک مؤثر است اما فعالیت ماکروفیلاری سیدال ندارد. وقتی که ایورمکتین در ترکیب با دیگر داروها مثل DEC یا آلبندازول برای درمان فیلاریازیس لنفاتیک استفاده می‌شود، فعالیت سینرژیستی دیده می‌شود. ایورمکتین روی کرم‌های رودهای آسکاریس لومبریکوئیدس و انترویوس ورمیکولاریس اثر دارد ولی تنها به صورتی متغیر در تریکوریازیس مؤثر بوده و روی کرم‌های قلاب‌دار بی‌اثر است. استفاده‌ی گسترده از این دارو برای درمان نماتودهای رودهای گوسفندها و بزها منجر به ظهور مقاومت دارویی در دنیای دامپزشکی شده است؛ و ممکن است در استفاده‌ی انسانی ایجاد مشکلاتی کند.

داده‌ها نشان می‌دهند که ایورمکتین با بازکردن کانال‌های کلرید وابسته به گلوتامات وابسته به غشا نوروماسکولار عمل می‌کند. ورود یون‌های کلرید منجر به هیپرپلاریزاسیون و فلج عضله می‌شود - مخصوصاً در حلق نماتود با انسداد بعدی خوردن مواد مغذی. از آنجا که این کانال‌های کلرید تنها در بی‌مهرگان وجود دارد، فلج تنها در انگل دیده می‌شود.

ایورمکتین برای تجویز انسانی تنها به صورت فرمولاسیون خوراکی وجود دارد. دارو بسیار متصل به پروتئین است؛ تقریباً کاملاً در مدفوع دفع می‌شود. غذا و آب هر دو فراهمی زیستی ایورمکتین را بسیار افزایش می‌دهند. دارو در بدن به صورت گسترده توزیع می‌شود؛ مطالعات حیوانی نشان می‌دهند که با بیش‌ترین غلظت در بافت چربی و کبد و اندکی در مغز تجمع

این دارو مهارکننده‌ی قوی‌تری از دهیدروناز مالیک انگل است و در مقایسه با دیگر بنزی میدازول‌ها تأثیر اختصاصی‌تر و انتخابی‌تر روی نماتودهای روده‌ای دارد.

مبندازول تنها به شکل خوراکی موجود است اما تنها اندکی از گوارش جذب می‌شود؛ تنها ۱۰-۵٪ دوز استاندارد قابل سنجش در پلاسما است. نسبت جذب شده از راه گوارش عمدتاً در کبد متابولیزه می‌شود. متابولیت‌ها در ادرار و صفرا وجود دارند؛ اختلال عملکرد کبد یا صفرا سبب سطوح بالای پلاسمایی مبندازول در بیماران درمان شده می‌شود. کاهش دوز در بیمارانی با اختلال عملکرد کلیه لازم نیست. از آنجایی که مبندازول جذب کمی دارد، عوارض جانبی آن پایین است. درد شکمی موقت و اسهال گاهی رخ می‌دهد و معمولاً در بیمارانی با بار انگلی وسیع دیده می‌شود.

داروهای مورد استفاده در درمان...

مفلوکین مفلوکین برای پروفیلاکسی مالاریای مقاوم در برابر کلروکین است؛ دوزهای بالا برای درمان قابل استفاده هستند. علی‌رغم ایجاد گونه‌های P-فالسپی‌پاروم مقاوم به دارو در بخش‌هایی از آفریقا و جنوب شرقی آسیا، مفلوکین در سرتاسر جهان به عنوان داروی مؤثری باقی مانده است. مقاومت متقاطع مفلوکین در مناطق محدودی با halofantrine و کینین مستند شده است. این کینولون - مانند کینین و کلروکین - تنها روی مراحل غیرجنسی اریتروسیته انگل‌های مالاریا مؤثر است و برخلاف کینین تمایل نسبتاً کمی به DNA دارد و در نتیجه ساخت اسیدهای نوکلئیک و پروتئین‌های انگل را مهار نمی‌کند. گرچه مفلوکین و کلروکین هر دو مانع تشکیل hemozoin و تخریب هم می‌شوند، مفلوکین از این نظر تفاوت دارد که تشکیل کمپلکسی با هم می‌دهد که ممکن است برای انگل سمی باشد. مفلوکین HCL به سختی در آب حل می‌شود و در صورت مصرف تزریقی بسیار تحریک‌کننده است بنابراین تنها به شکل قرص وجود دارد. جذب آن با استفراغ و اسهال به صورتی معکوس تحت‌تأثیر قرار می‌گیرد اما در صورت مصرف با غذا یا پس از آن افزایش جذب قابل توجهی وجود دارد. حدود ۹۸٪ دارو به پروتئین وصل می‌شود. مفلوکین عمدتاً در صفرا و مدفوع دفع می‌شود؛ بنابراین در افراد دچار مشکل کلیوی نیاز به تنظیم دوز وجود ندارد. دارو و متابولیت اصلی آن با همودیالیز حذف نمی‌شوند. هیچ تنظیم دوز کموپروفیلاکتیک خاصی برای رسیدن به غلظت پلاسمایی لازم در بیماران دیالیزی اندیکاسیون ندارد و مانند افراد سالم است. تفاوت‌های

می‌یابد. داده‌های کمی برای راهنمایی درمان در میزبانان با بیماری‌هایی وجود دارد که ممکن است پر فارماکوکینتیک دارو تأثیر بگذارند.

عموماً ایورمکتین به صورت تک‌دوز $200-150 \mu\text{g/kg}$ تجویز می‌شود. در فقدان عفونت انگلی، عوارض جانبی ایورمکتین در دوزهای درمانی حداقل است. این عوارض در بیمارانی با عفونت‌های فیلاریایی عبارت‌اند از تب، میالژی، خستگی، سبکی سر و (گاهی) هیپوتانسیون وضعیتی. شدت این عوارض جانبی به شدت آلودگی انگلی ربط دارد و در افرادی با بار انگلی بالا، علائم بیش‌تری دارد. در انکوسرکیازیس، ادم پوستی، خارش و التهاب خفیف چشمی ممکن است رخ دهد. عوارض جانبی عموماً خود محدودشونده هستند و تنها گاهی نیازمند درمان علامتی با تب‌برها یا آنتی‌هیستامین‌ها هستند. عوارض شدیدتر درمان ایورمکتین برای انکوسرکیازیس شامل انسفالوپاتی در بیماران شدیداً آلوده با Loa Loa است.

Lumefantrine (benflumetol) - یک مشتق فلونورن

آریل آمینوالکل ساخته شده در دهه ۱۹۷۰ توسط آکادمی چینی علوم پزشکی ارتش (Beijing) - تأثیر واضح شیزونتیسیدال خونی روی طیفی گسترده از پلاسمودیا دارد. این دارو از نظر ساختاری و عملکردی با دیگر آریل آمینوالکل‌ها (کینین، مفلوکین و halofantrine) مطابقت دارد. این دارو تأثیر ضد مالاریایی خود را با تعامل با هم - محصول تخریبی متابولیسم هموگلوبین - اعمال می‌کند. گرچه تأثیر ضد مالاریایی آن کندتر از داروهای برپایه‌ی آرتیمیزینین است، میزان عود با رژیم توصیه شده‌ی Lumefantrine پایین‌تر است. ویژگی‌های فارماکوکینتیک Lumefantrine یادآور halofantrine است - با فراهمی زیستی خوراکی متغیر، افزایش قابل توجه فراهمی زیستی خوراکی با مصرف چربی هم‌زمان و نیمه عمر حذف نهایی حدود ۴-۵ روزه در بیماران مبتلا به مالاریا.

Artemether و Lumefantrine فعالیت سینرژستیک دارند و فرمول ترکیبی این دو برای درمان مالاریا فالسی‌پاروم در مناطقی مؤثر است که P-فالسپی‌پاروم به کلروکین و آنتی‌فولات‌ها مقاوم است.

مبندازول این بنزی‌میدازول یک داروی ضد انگل وسیع‌الطیف است که برای درمان کرم‌های روده‌ای استفاده می‌شود. مکانیسم عملکرد آن مشابه آلبندازول است؛ در هر حال،

فارماکوکینتیک در جمعیت‌های نژادی خاصی دیده شده است؛ در هر حال، این تفاوت‌ها در مقایسه با وضعیت ایمنی میزبان و حساسیت انگل اهمیت کمی دارند. در بیمارانی با اختلال عملکرد کبد، حذف مفلوکین ممکن است طولانی شده و منجر به سطوح بالاتر پلاسمایی شود.

مفلوکین باید در افرادی که کارهای نیازمند به هوشیاری و هماهنگی حرکات ظریف انجام می‌دهند با احتیاط مصرف شود چون ممکن است گیجی، سرگیجه یا وزوز گوش ایجاد شده و پایدار بماند. اگر دارو لازم است برای مدت طولانی تجویز شود، ارزیابی‌های دوره‌ای توصیه می‌شود - شامل تست‌های عملکرد کبدی و معاینه‌ی چشم. گاهی اختلالات خواب (بی‌خوابی، رؤیاهای غیرطبیعی) گزارش شده‌اند. به ندرت سایکوز و تشنج رخ می‌دهد؛ مفلوکین نباید به بیمارانی با اختلالات عصبی روانی تجویز شود. ایجاد اضطراب حاد، افسردگی، بی‌قراری یا گیجی ممکن است پیش‌زمینه‌ی اتفاقی جدی‌تر باشد و باید دارو قطع شود.

استفاده‌ی هم‌زمان از کینین، کینیدین یا داروهای مسدودکننده‌ی بتا‌آدرنرژیک ممکن است سبب اختلالات نوار قلب یا ایست قلبی شود. هالوفانتین را نباید هم‌زمان یا کمتر از ۳ هفته پس از مفلوکین داد زیرا طولانی شدن کشنده‌ی فاصله‌ی QTc در نوار قلب ممکن است رخ دهد. داده‌ای در مورد استفاده از مفلوکین پس از استفاده‌ی هالوفانتین وجود ندارد. تجویز مفلوکین با کینین یا کلروکین ممکن است خطر تشنج را افزایش دهد. مفلوکین ممکن است سطوح پلاسمایی داروهای ضد تشنج را کم کند. در مصرف هم‌زمان داروهای ضد رتروویروسی باید دقت شود زیرا مفلوکین تأثیرات متفاوتی روی فارماکوکینتیک ریتوناویر دارد که با فعالیت کبدی CYP3A4 یا اتصال به پروتئین ریتوناویر توضیح داده نمی‌شود. واکسیناسیون با باکتری زنده‌ی ضعیف شده باید حداقل سه روز قبل از دوز اول مفلوکین کامل شود.

زنان سن باروری که به مناطق اندمیک مالاریا سفر می‌کنند باید در مورد عدم اجازه‌ی بارداری آگاهی‌بخشی شوند و توصیه شود که طی دوره‌ی پروفیلاکسی مالاریا با مفلوکین و تا سه ماه بعد از آن باید از بارداری جلوگیری کنند. به هر حال، در مورد بارداری ناخواسته، استفاده از مفلوکین به عنوان اندیکاسیون ختم بارداری در نظر گرفته نمی‌شود. تحلیل آینده‌نگر موارد پایش شده نشان‌دهنده‌ی شیوع اختلالات و مرگ جنینی در مقایسه با میزان پایه است.

Melarsoprol* این دارو از سال ۱۹۴۹ برای درمان تریپانوزومیازیس انسانی آفریقایی استفاده می‌شده است. این ترکیب آرسنیک‌ی سه‌طرفیتی برای درمان تریپانوزومیازیس آفریقایی با درگیری عصبی و درمان بیماری زود هنگام مقاوم به سورامین یا پنتامیدین اندیکاسیون دارد. مثل دیگر داروهای حاوی فلزات سنگین، با گروه‌های تیول پروتئین‌های مختلف تعامل دارد؛ در هر حال، تأثیرات ضد انگلی آن ظاهراً اختصاصی‌تر است. تریپانوتیون ردوکتاز یک آنزیم کلیدی درگیر در مدیریت استرس اکسیداتیو گونه‌های تریپانوزوما و لشمایا بوده و به نگهداری شرایط کاهشی داخل سلولی با کاهش تریپانوتیون دی‌سولفید به مشتق دی‌تیول آن - دی‌هیدروتریپانوتیون - کمک می‌کند. melarsoprol دی‌هیدروتریپانوتیون را متوقف کرده، انگل را از آنتی‌اکسیدان سولفیدریل اصلی خود محروم می‌کند. هم‌چنین با مهار تریپانوتیون ردوکتاز، انگل را از سیستم آنزیمی اساسی مسئول برای کاهش دادن تریپانوتیون محروم می‌کند. این تأثیرات سینرژیستیک هستند. انتخابی بودن فعالیت آرسنیک‌ی روی تریپانوزوم‌ها حداقل بخشی به علت تمایل بیش‌تر melarsoprol به تریپانوتیون کاهش یافته در مقایسه با دیگر منوتیول‌ها (مثل سیستئین) است که میزبان پستاندار برای نگهداری سطوح بالای تیول به آن وابسته است. دارو از طریق انتقال‌دهنده‌ی آدنوزین وارد انگل می‌شود؛ گونه‌های مقاوم به دارو فاقد این سیستم انتقالی هستند.

melarsoprol همیشه به صورت داخل وریدی تجویز می‌شود. مقدار اندک اما مهم از نظر درمانی دارو وارد CSF می‌شود. ترکیب به سرعت دفع می‌شود و حدود ۸۰٪ آرسنیک در مدفوع یافت می‌شود.

دارو به شدت سمی است. شدیدترین عارضه‌ی جانبی، انسفالوپاتی واکنشی است که ۶٪ افراد درمان شده را مبتلا می‌کند و معمولاً طی ۴ روز از آغاز درمان ایجاد می‌شود (با میزان کشندگی موردی متوسط ۵۰٪). گلوکوکورتیکوئیدها با این دارو تجویز می‌شوند تا جلوی این پدیده را بگیرند. از آنجایی که دارو بسیار تحریک‌کننده است، باید برای جلوگیری از ارتشاح دارو مراقبت به خرج داد.

Metrifonate این دارو فعالیت انتخابی روی شیس‌توزوما هماتویوم دارد. این ترکیب ارگانوفسفره یک پیش‌دارو است که بدون استفاده از آنزیم به دی‌کلروئیل (2,2-dichlorovinyl)

کوتاه ۲۱ روزه هم ممکن است به همان اندازه کارآمد باشد. خروج گروه‌های خاصی از کارآزمایی‌های بالینی منتشر شده، توصیه‌های عمومی مصرف این دارو را محدود می‌کند: سن زیر ۱۲ یا بالای ۶۵ سال، بیماری پیشرفته‌تر، شیردهی، ابتلا به HIV و نارسایی مشخص کلیوی یا کبدی.

Moxidectin این دارو مشابه ایورمکتین یک لاکتون ماکرو سیکلیک است که یک ضد کرم مؤثر می‌باشد. در ۲۰۱۸، FDA کاربرد آن برای درمان اونکوسرکیازیس را تأیید کرد. این باور وجود دارد که حالت اولیه عمل moxidectin مشابه ایورمکتین است؛ با این حال احتمالاً تفاوت در محل اتصال وجود دارد که توسط تشخیص کرم‌های مقاوم به ایورمکتین که حساس به moxidectin هستند مطرح شده است. دارو به خوبی تحمل می‌شود، و اکثر عوارض جانبی به مرگ میکروفیلاریا نسبت داده می‌شود. برخی از عوارض جانبی در مقایسه با ایورمکتین، شایع‌تر رخ می‌دهند، از جمله هایپوتانسیون ارتوستاتیک (۵٪ در مقابل ۲٪) و افزایش ترانس آمینازها (۱٪ در مقایسه با ۰/۶٪). در کارآزمایی‌های بالینی، هیچ تفاوت بالینی قابل توجهی در فارماکوکینتیک براساس سن، جنس، وزن یا اختلال کلیوی دیده نشد. اثر اختلال عملکرد کبدی نامشخص است.

Niclosamide⁺ این دارو روی گستره‌ای از کرم‌های پهن بالغ مؤثر است اما روی سستودهای بافتی اثری ندارد. دارو سبب جدا کردن فسفوریلاسیون اکسیداتیو در میتوکندری انگل می‌شود، در نتیجه برداشتن گلوکز توسط کرم نواری رودهای مسدود شده و منجر به مرگ انگل می‌شود. Niclosamide سریعاً سبب فلج اسپاستیک سستودهای رودهای در آزمایشگاه می‌شود. استفاده‌ی آن به علت عوارض جانبی، طول دوره‌ی زیاد درمان، توصیه به استفاده از مسهل و - مهم‌تر از همه - دسترسی محدود (براساس نام بیمار از تولیدکننده تحویل می‌شود) محدود شده است.

Niclosamide کم‌جذب می‌شود. قرص‌ها صبح با معده‌ی خالی پس از خوردن شام مایع در شب قبل تجویز می‌شود و این دوز یک ساعت بعد تکرار می‌شود. برای درمان hymenolepiasis دارو برای ۷ روز استفاده شده و اغلب دوره‌ی دوم تجویز می‌شود. اسکولکس و بندهای پروگزیمال کرم‌های نواری در تماس با این دارو کشته می‌شوند و ممکن است در روده هضم شوند. در هر حال، قطعه قطعه شدن کرم نواری بالغ منجر

dimethylphosphate, DDVP) - یک ماده‌ی شیمیایی بسیار فعال که به صورت غیرقابل برگشت آنزیم استیل‌کولین استراز را مهار می‌کند - تبدیل می‌شود. کولین استراز شست‌و‌شویی به dichlorvos حساس‌تر است تا آنزیم انسانی مربوطه. مکانیسم دقیق عملکرد این دارو مشخص نیست اما اعتقاد بر این است که این دارو گیرنده‌های استیل‌کولین تگمنتال را مهار می‌کند که انتقال گلوکز را تسهیل می‌کند.

metrifonate در سه دوز با فواصل ۲ هفته تجویز می‌شود. پس از یک دوز منفرد خوراکی، metrifonate سبب ۹۵٪ کاهش در فعالیت کولین استراز پلاسمایی طی ۶ ساعت می‌شود که بازگشت به نرمال آن نسبتاً سریع است. در هر حال، ۲/۵ ماه زمان لازم است تا سطح کولین استراز گلبول‌های قرمز به نرمال برگردد. افراد درمان شده به مدت حداقل ۴۸ ساعت پس از درمان، نباید در معرض داروی مسدودکننده‌ی نوروماسکولار یا حشره‌کش‌های ارگانوفسفات قرار بگیرند.

مترونیدازول و دیگر نیتروایمی‌دازول‌ها (مراجعه کنید به جدول ۱-۲۲۲ و فصل ۱۴۴)

Miltefosine در اوایل دهه‌ی ۱۹۹۰، دیده شد که miltefosine (هگزادسیل فسفوکولین) - که اصالتاً به عنوان داروی ضد نئوپلاسم تولید شده بود - اثرات واضح ضد تکثیر روی گونه‌های لشمایه، تریپانوزوماکروزی و تریپانوزوما بروسنی در محیط آزمایشگاه و نیز مدل‌های حیوانی داشت. miltefosine نخستین داروی خوراکی است که ثابت شده روی لشمایوز احشایی بیمار مؤثر و قابل مقایسه با آمفوتریسین B در هند است - جایی که موارد مقاوم به درمان antimonial شایع هستند. miltefosine در درمان عفونت‌های احشایی که قبلاً درمان نشده مؤثر است. میزان معالجه در لشمایوز پوستی قابل مقایسه با نتایج حاصل از antimony است. این دارو هم‌چنین روی آمیب آزادی نگری یا فولری مؤثر است.

فعالیت miltefosine به تعامل مسیرهای انتقال سیگنال سلولی و مهار سنتز زیستی فسفولیپید و استرول قابل نسبت دادن است. مقاومت به miltefosine به صورت بالینی دیده نشده است. دارو به سرعت از گوارش جذب شده، به صورت گسترده توزیع می‌شود و در چندین بافت تجمع می‌یابد. کارایی دوره‌ی درمان ۲۸ روزه در لشمایوز احشایی هندی معادل درمان با آمفوتریسین B است؛ به هر حال، به نظر می‌رسد که یک دوره‌ی

می‌دهد.

نیتازوکسانید پس از تجویز خوراکی به سرعت به یک متابولیت فعال - تیزوکسانید (desacetyl-nitazoxanide) - هیدرولیز می‌شود. تیزوکسانید سپس تحت کونژوگاسیون قرار می‌گیرد، عمدتاً توسط گلوکوروئیداسیون. توصیه می‌شود که دارو با غذا مصرف شود؛ در هر حال مطالعه‌ای برای تعیین این‌که آیا فارماکوکینتیک تیزوکسانید و گلوکوروئید تیزوکسانید در افرادی که غذا خورده‌اند و نخورده‌اند فرقی دارد یا نه، انجام نشده است. تیزوکسانید در ادرار، صفرا و مدفوع دفع شده و گلوکوروئید تیزوکسانید در ادرار و صفرا ترشح می‌شود. فارماکوکینتیک نیتازوکسانید در بیمارانی با عملکرد کلیوی و/یا کبدی مختل مطالعه نشده است. این دارو به شدت به پروتئین پلاسما متصل می‌شود (>۹۹٪). بنابراین، باید هنگام تجویز هم‌زمان این دارو با دیگر داروهایی که بسیار به پروتئین پلاسمایی متصل می‌شوند و شاخصه درمانی باریک دارند احتیاط کرد چون ممکن است رقابت بر سر محل‌های اتصال رخ دهد.

oxamniquine این مشتق تتراهیدروکینولون یک داروی جایگزین مؤثر برای درمان شistosوزوما مانسونی است گرچه حساس بودن به این دارو تغییرات منطقه‌ای نشان می‌دهد. Oxamniquine خصوصیات آنتی‌کولینرژیک نشان می‌دهد اما به نظر می‌رسد روش عملکرد اولیه‌ی آن براساس فعال‌سازی دارویی آنزیمی وابسته به ATP است که واسطه‌ای تولید می‌کند که ماکرومولکول‌های ضروری را - شامل DNA - آلیکله می‌کند. این دارو در شistosوزوم‌های بالغ درمان شده تغییرات tegumental مشخصی ایجاد می‌کند که مشابه پرازیک‌کوانتل بوده اما آهسته‌تر رخ داده و ۸-۴ روز پس از درمان آشکار می‌شوند.

oxamniquine به صورت تک‌دوز خوراکی تجویز شده و به خوبی جذب می‌شود. غذا جذب را به تأخیر انداخته و فراهمی زیستی را کاهش می‌دهد. حدود ۷۰٪ دوز تجویز شده، در ادرار به صورت مخلوطی از متابولیت‌های غیرفعال از نظر فارماکولوژیک دفع می‌شود. باید به بیماران آگاهی داد که ممکن است رنگ ادرارشان نارنجی قرمز شود. عوارض جانبی ناشایع و معمولاً خفیف هستند، گرچه توهّم و تشنج هم گزارش شده است.

پارامومايسين (آمینوزیدین) این آمینوگلیکوزید که نخستین بار در سال ۱۹۵۶ جداسازی شد، داروی خوراکی مؤثری

به رهاسازی تخم قابل حیات می‌شود که از نظر تئوری می‌تواند منجر به آلودگی برعلیه خود شود. گرچه ثابت شده است که ترس از ایجاد سیستمی سرکوزیس در بیماران مبتلا به آلودگی با تیتاسولیوم بی‌اساس است، هنوز توصیه می‌شود که دو ساعت پس از دوز اولیه یک مسهل سریع داده شود.

Nifurtimox* این ترکیب نیتروفوران، داروی خوراکی ارزان و مؤثری برای درمان بیماری حاد شاگاس است. تریپانوزوم‌ها فاقد کاتالاز بوده و سطح بسیار پایینی از پراکسیداز دارند؛ در نتیجه بسیار نسبت به محصولات جانبی کاهشی اکسیژن حساس هستند. وقتی که نیفور تیموکس در تریپانوزوم کاهش می‌یابد، یک رادیکال نیتروآنیون شکل گرفته و تحت اتواکسیداسیون قرار می‌گیرد که منجر به تولید سوپراکسید آنیون O_2^- ، پراکسید هیدروژن (H_2O_2)، رادیکال هیدروپراکسیل (HO_2) و دیگر مولکول‌های بسیار واکنشی و سایتوتوکسیک می‌شود. علی‌رغم کفایت کاتالازها، پراکسیدازها و سوپراکسید دیسموتازهای خنثی‌کننده‌ی این رادیکال‌های مخرب در سلول‌های پستانداران، نیفور تیموکس شاخص درمانی پایینی دارد. استفاده‌ی طولانی‌مدت لازم است اما باید دوره را به علت سمیت دارویی - که در ۷۰-۴۰٪ مصرف‌کنندگان رخ می‌دهد - قطع کرد. این دارو به خوبی جذب شده و تحت تبدیل زیستی سریع و گسترده‌ای قرار می‌گیرد. کمتر از ۵٪ درصد داروی اصلی در ادرار دفع می‌شود.

نیتازوکسانید نیتازوکسانید یک ترکیب ۵- نیتروتیازولی مورد استفاده برای درمان کریپتوسپوریدیوز و ژiardیاز است؛ دارو روی دیگر تک‌یاخته‌های روده‌ای هم اثر دارد و برای استفاده در کودکان ۱-۱۱ ساله تأیید شده است.

فعالیت ضد تک‌یاخته‌ای نیتازوکسانید به علت تداخل با واکنش انتقال الکترونی وابسته به آنزیم پیرووات - فرودوکسین اکسی دوردوکتاز (PFOR) است که برای متابولیسم انرژی غیرهوازی ضروری است. مطالعات نشان داده‌اند که آنزیم PFOR در *G. lamblia* مستقیماً نیتازوکسانید را با انتقال الکترون‌ها در فقدان فرودوکسین می‌کاهد. به نظر می‌رسد سکانس پروتئینی PFOR مشتق شده از DNA در کریپتوسپوریدیوم پارووم مشابه *G. lamblia* است. تداخل با واکنش انتقال الکترونی وابسته به آنزیم PFOR ممکن نیست تنها مسیری باشد که نیتازوکسانید فعالیت ضد تک‌یاخته‌ای نشان

طولانی شدن QT هم رخ دهد؛ آسیب تجمعی به سلول‌های جزایر پانکراسی ممکن است منجر به دیابت ملیتوس دارویی شود. به صورت مشابه، هیپوگلیسمی ممکن است رخ دهد - گرچه زمانی که دارو به روش استنشاقی داده شود بسیار شیوع کمتری دارد.

piperaquine این بیس‌کینولین در دهه ۱۹۶۰ ساخته شده و به صورتی گسترده برای کنترل مالاریا در چین مورد استفاده قرار گرفت. درمان ترکیبی برپایه‌ی آرتیمیزینین منجر به ارزیابی آن به عنوان داروی همراه شد و اکنون با دی‌هیدروآرتیمیزینین ترکیب شده است. این دارو بسیار چربی‌دوست بوده و نیمه عمر طولانی (حدود ۲۰ روز) دارد، در نتیجه پروفیلاکسی پس از درمان ایجاد می‌کند. مکانیسم عملکرد و مقاومت دارو به خوبی مطالعه نشده است اما فرض بر این است که شبیه 4-aminoquinoline‌های دیگر باشد.

پیرازین فعالیت ضد کرمی پیرازین محدود به آسکاریازیس و انتروبیازیس است. پیرازین به عنوان آگونیست گیرنده‌های خارج سیناپسی گاما‌آمینوبوتیریک اسید (GABA) عمل کرده و سبب ورود یون‌های کلرید در عضلات سوماتیک نماتود می‌شود. گرچه نتیجه‌ی اولیه هیپرپلاریزاسیون فیبرهای عضلانی است، تأثیر نهایی فلج شل است که منجر به خروج کرم زنده می‌شود. به بیماران در مورد این اتفاق باید آگاهی داد.

پرازیکوانتل این مشتق هتروسیکلیک pyrazinoisoquinoline روی طیف گسترده‌ای از نماتودها و سستودها بسیار مؤثر است. این دارو قسمت اساسی درمان شیتوزومیاژیس و بخش مهمی از برنامه‌های کنترل براساس جامعه است.

تمام تأثیرات پرازیکوانتل را می‌توان مستقیماً یا غیرمستقیم به تغییر غلظت داخل سلولی کلسیم نسبت داد. گرچه مکانیسم دقیق عمل نامشخص است، مکانیسم اصلی تخریب پوست انگل است که سبب انقباضات تتانیک با از بین رفتن چسبندگی به بافت میزبان و در نهایت تجزیه یا خروج کرم می‌شود. پرازیکوانتل سبب القای تغییراتی در آنتی‌ژنیسیته انگل توسط ایجاد مواجهه با آنتی‌ژن‌های مخفی می‌شود. دارو ایجاد تغییراتی در متابولیسم گلوکز شیتوزومال می‌کند، شامل کاهش در برداشت گلوکز، آزادسازی لاکتات، محتوای گلیکوژنی و سطوح ATP.

برای درمان عفونت‌های ناشی از تک‌یاخته‌های روده‌ای است. به نظر می‌رسد پارامومایسین تزریقی بر روی لشمانیازیس احشایی در هند مؤثر باشد.

پارامومایسین ساخت پروتئین پروتوزوایی را با اتصال به rRNA ریبوزومی 30S در محل آمینواسیل tRNA مهار کرده سبب اشتباه در خوانش کدون‌های mRNA می‌شود. دارو کمتر از داروی استاندارد روی G. لامبلیا اثر دارد؛ به هر حال، پارامومایسین مانند دیگر آمینوگلیکوزیدها تنها اندکی از لومن روده جذب می‌شود و سطوح بالای دارو در روده این فعالیت نسبتاً ضعیف را جبران می‌کند. اگر پارامومایسین به صورت سیستمیک تجویز یا جذب شود، سبب سمیت گوشی و کلیوی می‌شود. به هر حال، جذب سیستمیک بسیار کم است و سمیت نباید موجب نگرانی در فردی با کلیه‌ی نرمال شود. فرمولاسیون‌های موضعی به صورت عمومی در دسترس نیستند.

Pentamidine Isethionate این دی‌آمیدین یک داروی جایگزین مؤثر برای برخی اشکال لشمانیازیس و تریانوزومیاژیس است و برای تجویز تزریقی و به فرم آئروسول موجود است. گرچه مکانیسم عمل آن نامشخص است، مشخص است که طیف گسترده‌ای از تأثیرات را ایجاد می‌کند، شامل تداخل با DNA کینتوپلاست تریانوزومایی؛ تداخل با ساخت پلی‌آمین با کاهش فعالیت ارنیتین دکربوکسیلاز؛ و مهار RNA پلیمراز، توپوایزومراز، عملکرد ریبوزومی و ساخت نوکلئیک اسیدها و پروتئین‌ها.

پنتامیدین ایزیتونات به خوبی جذب می‌شود، بسیار به بافت متصل شده و به آهستگی طی چند هفته - با نیمه عمر حذف ۱۲ روزه - دفع می‌شود. غلظت پلاسمایی ثابتی در افرادی با تزریق روزانه به دست نمی‌آید؛ نتیجه تجمع گسترده‌ی پنتامیدین در بافت‌ها است به ویژه کبد، کلیه، غده آدرنال و طحال. پنتامیدین به خوبی در CNS نفوذ نمی‌کند. غلظت ریوی پنتامیدین زمانی افزایش می‌یابد که دارو به شکل آئروسول شده مصرف می‌شود و نه سیستمیک.

انفوزیون سریع (کمتر از یک ساعت) پنتامیدین داخل وریدی اغلب منجر به هیپوتانسیون می‌شود. از آنجایی که اختلالات الکترولیتی و سمیت کلیوی خفیف تا متوسط به صورتی رایج رخ می‌دهد، دارو باید با دیگر داروهای نفروتوکسیک با احتیاط مصرف شود. ممکن است پانکراتیت و

پرازیکوانتل تأثیر ضد انگلی خود را مستقیماً اعمال می‌کند و نیازی به متابولیزه شدن برای اثربخشی ندارد. دارو به خوبی جذب می‌شود اما تحت کلیرانس کبدی گسترده‌ی عبور اول قرار می‌گیرد. سطوح دارو زمانی افزایش می‌یابد که با غذا - به ویژه کربوهیدرات‌ها - یا سایتمیدین مصرف شود. سطوح سرمی با گلوکوکورتیکوئیدها، کلروکین، کاربامازپین و فنی‌توئین کاهش می‌یابند. پرازیکوانتل کاملاً در انسان متابولیزه شده و ۸۰٪ دوز به صورت متابولیت‌های ادراری طی ۴ روز دفع می‌شود. مشخص نیست دارو چقدر از جفت رد می‌شود اما مطالعات گذشته‌نگر امن بودن آن در بارداری را نشان می‌دهند. بیماران با شیسستوزومیازیس که بار انگل زیادی دارند ممکن است دچار احساس ناراحتی شکمی، تهوع، سردرد، گیجی و خواب‌آلودگی شوند. علائم ۳۰ دقیقه بعد از خوردن آغاز می‌شوند و ممکن است جهت برطرف شدن به اسپاسمولیتیک نیاز داشته باشند و معمولاً بعد از چند ساعت به طور خودبخود ناپدید می‌شوند.

پریماکین فسفات پریماکین - 8-aminoquinoline
طیف گسترده‌ای از فعالیت روی همه‌ی مراحل تکوین پلاسمودیوم در انسان‌ها دارد اما به صورتی مؤثر برای ریشه‌کنی مرحله‌ی کبدی این انگل‌ها استفاده شده است. این دارو علی‌رغم سمیتی که دارد، داروی انتخابی برای علاج رادیکال عفونت‌های P. ویواکس است. پریماکین باید توسط میزبان متابولیزه شود تا کارآمد باشد. در واقع به سرعت متابولیزه می‌شود؛ تنها بخش کوچکی از داروی والد به صورت تغییرنیافته دفع می‌شود. گرچه فعالیت کشندگی انگل سه متابولیت اکسیداتیو نامشخص است، اعتقاد بر این است که بر ساخت پریمیدین و زنجیره‌ی انتقال الکترونی میتوکندری تأثیر می‌گذارند. به نظر می‌رسد متابولیت‌ها فعالیت ضد مالاریایی کمتری نسبت به پریماکین داشته باشند؛ در هر حال، فعالیت همولیتیک آنها بیش‌تر از داروی والد است. پریماکین پس از تجویز وریدی هیپوتانسیون مشخص ایجاد می‌کند و بنابراین، تنها به صورت خوراکی تجویز می‌شود. دارو به سرعت و تقریباً کاملاً از مسیر گوارشی جذب می‌شود. بیماران قبل از گرفتن پریماکین باید از نظر G6PD بررسی شوند. دارو ممکن است بدون توجه به وضعیت G6PD بیمار، اکسیداسیون هموگلوبین به مت‌هموگلوبین را القا کند. پریماکین به خوبی تحمل می‌شود.

(chloroguanide) proguanil پروگوانیل، دی‌هیدروفولات ردوکتاز پلاسمودیال را مهار می‌کند و با atovaquone برای درمان خوراکی مالاریای بدون عارضه یا با کلروکین برای پروفیلاکسی مالاریا در بخش‌هایی از آفریقا بدون P. فالسی‌پاروم مقاوم به کلروکین استفاده می‌شود.

پروگوانیل تأثیر خود را عمدتاً به وسیله متابولیت سیکلوگوانیل اعمال می‌کند که مهار دی‌هیدروفولات ردوکتاز آن در انگل ساخت deoxythymidylate را مختل می‌کند و بنابراین با مسیر کلیدی درگیر در بیوسنتز پیریمیدین‌های لازم برای تکثیر نوکلئیک اسید، تداخل ایجاد می‌کند. داده‌های بالینی نشان‌دهنده‌ی این‌که تجویز مکمل فولات کارایی دارو را کاهش می‌دهد وجود ندارد؛ زنان سن باروری که برایشان atovaquone / پروگوانیل تجویز شده، باید به مصرف مکمل فولات برای جلوگیری از نقایص لوله عصبی جنین ادامه دهند.

پروگوانیل بدون توجه به خوردن غذا، به خوبی جذب می‌شود. دارو ۷۵٪ متصل به پروتئین است. مسیرهای اصلی حذف، ترنسفورماسیون زیستی کبدی و دفع کلیوی هستند؛ ۴۰-۶۰٪ دوز پروگوانیل از کلیه‌ها دفع می‌شود. سطوح دارو افزایش می‌یابد و دفع دارو در بیماران با نارسایی کبدی مختل می‌شود.

پیرانتل پاموات پیرانتل یک تتراهیدروپیریمیدین فرموله شده به صورت پاموات است. این داروی ایمن و غیرگران که به خوبی تحمل می‌شود برای درمان انواعی از عفونت‌های نماتود روده‌ای به کار می‌رود اما در تریکوریازیس بی‌اثر است. پیرانتل پاموات معمولاً به صورت تک‌دوز مؤثر است. هدف آن گیرنده‌ی نیکوتینی استیل‌کولین در سطح عضله‌ی سوماتیک نماتود است. پیرانتل محل اتصال عصبی عضلانی نماتود را دپلاریزه کرده، منجر به فلج غیرقابل بازگشت آن و دفع طبیعی کرم می‌شود. این دارو به سختی از روده جذب می‌شود؛ <۸۵٪ دوز به صورت تغییرنیافته در مدفوع دفع می‌شود. قسمت جذب شده متابولیزه شده و در ادرار دفع می‌شود. پیرازین آنتاگونیست پیرانتل پاموات است و نباید همزمان با آن مصرف شود.

پیرانتل پاموات در دوزهای خوراکی مورد استفاده برای درمان عفونت کرمی روده‌ای حداقل سمیت را دارد و برای زنان باردار یا کودکان زیر ۱۲ ماه توصیه نمی‌شود.

پیریمتامین این دی‌آمینوپیریمیدین در ترکیب با

P-گلیکوپروتئین در محیط آزمایشگاه می‌شود و این تأثیرات ممکن است برای بیمارانی که داروهای قلبی مصرف می‌کنند (مثل متوپرولول و دیگوکسین) ارتباط بالینی داشته باشد.

Quinacrine* این دارو تنها داروی تأیید شده توسط FDA برای درمان ژیاوردیازیس است. گرچه تولید آن در ۱۹۹۲ قطع شد، این دارو قابل دستیابی از منابع جایگزین از طریق خدمات دارویی CDC است. مکانیسم ضد تک‌یاخته‌ای این دارو کاملاً آشکار نیست. دارو NADH اکسیداز - همان آنزیمی که فورازولیدون را فعال می‌کند - را مهار می‌کند. تفاوت نسبی میزان جذب quinacrine بین سلول‌های انسانی و G. lamblia ممکن است سمیت انتخابی دارو را توضیح دهد. مقاومت با کاهش جذب دارو مرتبط است.

Quinacrine سریعاً از مجرای روده‌ای جذب می‌شود و به صورتی گسترده در بافت‌های بدن منتشر می‌شود. باید از الکل به علت تأثیر شبیه دی‌سولفیرام اجتناب کرد.

کینین و کینیدین آلکالوئید cinchona کینین - در ترکیب با دارویی دیگر - برای درمان خوراکی مالاریای بدون عارضه و مقاوم به کلروکین و بازیروز مؤثر است. کینین روی مراحل خونی غیرجنسی همه‌ی اشکال انگل‌های مالاریای انسانی به سرعت اثر می‌گذارد. در مالاریای شدید، تنها کینیدین (دکستروایزومر کینین) در ایالات متحده موجود است. کینین در واکوئل‌های غذایی اسیدی گونه‌های پلاسموذیوم تجمع می‌یابد. دارو پلیمریزاسیون غیرآنزیمی مولکول سمی و بسیار واکنشی هم را به پیگمان غیرسمی پلیمر هموزوئین مهار می‌کند.

کینین در صورت مصرف خوراکی به سرعت جذب می‌شود. در بیماران مبتلا به مالاریا، نیمه عمر حذفی کینین براساس شدت عفونت افزایش می‌یابد. به هر حال، با افزایش غلظت گلیکوپروتئین‌های پلاسمایی از سمیت اجتناب می‌شود. آلکالوئیدهای سینچونا به صورت گسترده به ویژه توسط CYP3A4 متابولیزه می‌شوند، تنها ۲۰٪ دوز به صورت تغییرنیافته در ادرار دفع می‌شود. متابولیت‌های دارو در ادرار هم دفع می‌شوند و ممکن است در مبتلایان به نارسایی کلیه ایجاد سمیت کنند. دفع ادراری کینیدین با مصرف سایمتیدین کاهش و با اسیدی شدن ادرار افزایش می‌یابد. دارو از جفت عبور می‌کند. کینیدین از یک داروی ضد مالاریا قوی‌تر و سمی‌تر از کینین است. استفاده از آن نیازمند پایش قلبی است. کاهش دوز در افراد دچار نقص شدید کلیوی لازم است.

سولفونامیدهای کوتاه‌اثر، در مالاریا، توکسوپلاسموزیس و ایزوسپوریازیس مؤثر است. انگل‌هایی که مسبب این عفونت‌ها هستند - علی‌رغم سلول‌های پستانداران - نمی‌توانند از پیریمیدین‌های از پیش ایجاد شده اخذ شده از راه‌های salvage استفاده کنند بلکه کاملاً وابسته به ساخت پیریمیدین جدید هستند - که برای آنها مشتقات فولات کوفاکتورهای اصلی هستند. کارآیی پیریمتامین با ایجاد گونه‌های مقاوم P. فالسی پاروم و P. وواکس در حال محدود شدن است. جایگزینی یک آمینواسید در دی‌هیدروفولات ردوکتاز انگل، سبب ایجاد مقاومت به پیریمتامین با کاهش تمایل اتصال آنزیم برای دارو می‌شود.

پیریمتامین به خوبی جذب شده و ۸۷٪ به پروتئین‌های پلاسمایی انسانی متصل می‌شود. در داوطلبان سالم، غلظت دارو تا ۲ هفته در سطوح درمانی می‌ماند؛ سطوح دارو در بیمارانی با مالاریا پایین‌تر است.

در دوز معمولی، پیریمتامین به تنهایی سبب سمیت اندک می‌شود - به جز راش‌های گاهگاهی پوست و ندرتاً دیس‌کرازی‌های خونی. گاهی سرکوب مغز استخوان در دوزهای بالاتر مورد استفاده برای توکسوپلاسموزیس رخ می‌دهد؛ در این دوزها دارو باید با فولینیک اسید تجویز شود.

پیروناریدین این داروی ضد مالاریای قوی یک مشتق بنزنونفتریدین است که اولین بار توسط محققان چینی در ۱۹۷۰ ساخته شده است. پیروناریدین نیز مثل کلروکین تشکیل هماتین را هدف قرار داده و سبب مهار تولید بتاهماتین با تشکیل کمپلکس با آن می‌شود، از طریق افزایش همولیز بعدی که در اثر هماتین القا شده است. به هر حال، این دارو از کلروکین قوی‌تر است: برای فلج کامل پیروناریدین تنها به میزان $\frac{1}{10}$ غلظت مورد نیاز با کلروکین، لازم است. هم‌چنین تجزیه‌ی هم وابسته به گلوکاتایون را مهار می‌کند. پیروناریدین علی‌رغم روش عملکرد مشابه، بر روی گونه‌های مقاوم به کلروکین مؤثر باقی‌مانده است. این دارو در ترکیب با artesunate برای درمان عفونت حاد بدون عارضه‌ی P. فالسی پاروم یا P. وواکس در مناطقی با انتقال پایین با شواهدی از مقاومت به artemisinin مؤثر است.

پیروناریدین به سرعت جذب شده، به صورتی گسترده در بدن توزیع می‌شود، در کبد متابولیزه شده و در ادرار و مدفوع دفع می‌شود. استفاده از آن در بیمارانی با نقص شدید کبد یا کلیه کنترااندیکاسیون دارد. این دارو مسبب مهار CYP2D6 و

اسپیرامایسین⁺ این ماکرولید برای درمان توکسوپلاسموزیس حاد در بارداری و توکسوپلاسموزیس مادرزادی استفاده می‌شود. مکانیسم عملکرد شبیه دیگر ماکرولیدها بوده، به نظر می‌رسد کارایی اسپیرامایسین در توکسوپلاسموزیس ناشی از نفوذ سریع و گسترده داخل سلولی آن باشد که منجر به غلظت دارویی ماکروفاژ ۲۰-۱۰ برابر بیش‌تر از غلظت‌های سرمی می‌شود.

اسپیرامایسین به صورت گسترده و سریع در کل بدن پخش شده و در جفت به غلظت ۵ برابر سرم می‌رسد. این دارو اساساً در صفرا دفع می‌شود. به علاوه، در انسان دفع ادراری ترکیبات فعال تنها ۲۰٪ دوز تجویزی را تشکیل می‌دهد.

واکنش جدی به اسپیرامایسین نادر است. به نظر می‌رسد اسپیرامایسین از بین ماکرولیدهای موجود کم‌ترین خطر تداخلات دارویی را داشته باشد. عوارض درمان نادر هستند اما در نوزادان می‌تواند شامل آریتمی بطنی تهدیدکننده‌ی زندگی باشد که با قطع دارو از بین می‌رود.

سولفونامیدها (مراجعه کنید به جدول ۱-۲۲۲ و فصل ۱۴۴)

سورامین* این مشتق اوره داروی انتخابی برای مرحله‌ی اولیه‌ی تریپانوزومیازیس آفریقایی است. دارو پلی‌آنیونیک بوده و با تشکیل کمپلکس‌های پایدار با پروتئین‌ها عمل می‌کند، در نتیجه آنزیم‌های متعدد لازم برای متابولیسم انرژی انگل را مهار می‌کند. به نظر می‌رسد سورامین تمام آنزیم‌های گلیکولیتیک تریپانوزومی را به صورتی کارآمدتر از مهار آنزیم‌های مربوط میزبان مهار می‌کند.

سورامین از طریق تزریقی تجویز می‌شود، به پروتئین‌های پلاسمایی می‌چسبد و چند هفته پس از تزریق، در سطوح پایین دوام دارد، متابولیسم آن قابل چشم‌پوشی است. این دارو به CNS نفوذ نمی‌کند.

Tafenoquine این دارو یک 8-aminoquinolone با فعالیت پروفیلاکتیک سببی است. نیم عمر طولانی آن (۳-۲ هفته) اجازه‌ی فواصل طولانی‌تر دوز در استفاده از دارو به عنوان پیش‌گیری را می‌دهد. Tafenoquine در کارآزمایی‌های بالینی به خوبی تحمل شده است. هنگامی که این دارو با غذا مصرف شود، افزایش جذب تا ۵۰٪ و کاهش شایع‌ترین عارضه جانبی - درگیری گوارشی خفیف - دیده می‌شود. این دارو مانند

پریماکین، یک عامل اکسیدکننده‌ی قوی است که سبب همولیز در بیماران مبتلا به نقص G6PD و مت‌هموگلوبینمی می‌شود.

تتراسیکلین‌ها (مراجعه کنید به جدول ۱-۲۲۲ و فصل ۱۴۴)

تیابندازول تیابندازول که در سال ۱۹۶۱ کشف شده است یکی از قوی‌ترین مشتقات متعدد بنزیمیدازول است. در هر حال، استفاده از آن به علت تواتر بالاتر عوارض جانبی در مقایسه با دیگر داروهای مؤثر به همین اندازه، واضحاً کاهش یافته است.

تیابندازول روی بیش‌تر نماتودهای روده‌ای که انسان‌ها را آلوده می‌کنند اثر می‌گذارد. گرچه مکانیسم دقیق ضد کرم آن کاملاً شناخته نشده است، احتمالاً مشابه دیگر داروهای بنزیمیدازول است؛ یعنی مهار پلیمریزاسیون بتاتوبولین انگل. دارو همچنین آنزیم مخصوص به کرم - فومارات ردوکتاز - را مهار می‌کند. در حیوانات، تیابندازول ویژگی ضد التهابی، ضد تب و مسکن دارد که ممکن است توجیه‌کننده‌ی فایده آن در دراکونکولیاژیس و تریشینلوزیس باشد. همچنین تیابندازول تولید تخم و/یا لارو را از برخی نماتودها سرکوب کرده و ممکن است تکامل تخم‌ها یا لاروهای دفع شده در مدفوع را مهار کند. علی‌رغم ظهور و توزیع جهانی تریکو - استرونژیلیازیس مقاوم به تیابندازول بین گوسفندان، گزارشی از مقاومت دارویی در انسان‌ها وجود ندارد.

تیابندازول به شکل قرص و سوسپانسیون خوراکی وجود دارد. دارو سریعاً از دستگاه گوارش جذب می‌شود اما از طریق پوست هم قابل جذب است. تیابندازول را باید بعد از غذا خورد. این دارو پیش از دفع، به صورتی گسترده در کبد متابولیزه می‌شود و بیش‌تر دارو طی ۲۴ ساعت اول دفع می‌شود. دوز معمول دارو با وزن بیمار تعیین می‌شود اما برخی رژیم‌های درمانی مختص انگل هستند. تنظیم خاصی در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه یا کبد توصیه نشده است و تنها توصیه به استفاده‌ی محتاطانه شده است.

تجویز هم‌زمان تیابندازول به بیمارانی که تثوفیلین می‌گیرند می‌تواند منجر به افزایش سطح تثوفیلین تا بیش‌تر از ۵۰٪ شود. بنابراین، سطوح سرمی تثوفیلین باید در این مورد به دقت پایش شود.

تینیدازول این نیتروایمیدازول برای درمان آمیبیازیس، ژiardیازیس و تریکومونیازیس مؤثر است. مانند مترونیدازول، باید تحت فعال‌سازی کاهشی با سیستم متابولیک انگل قرار

حذفی متابولیت فعال را کوتاه می‌کند. متابولیت‌های سولفوکسید و سولفون بسیار متصل به پروتئین هستند (>۹۹٪). عموماً درمان با تریکلابندازول در یک یا دو دوز داده می‌شود. داده‌های بالینی مبنی بر تنظیم دوز در نارسایی کلیوی یا کبدی موجود نیستند؛ به هر حال، با توجه به طول کوتاه درمان و متابولیسم گسترده‌ی کبدی تریکلابندازول، تنظیم دوز به نظر لازم نیست. در مورد تداخلات دارویی اطلاعاتی وجود ندارد.

تریمتوپریم - سولفامتوکسازول (مراجعه کنید به جدول ۱-۲۲۲ و فصل ۱۴۴)

■ برای مطالعه بیشتر

- FEHINTOLA FA et al: Drug interactions in the treatment and chemoprophylaxis of malaria in HIV infected individuals in sub Saharan Africa. *Curr Drug Metab* 12:51, 2011.
- KEISER J, HÄBERLI C: Evaluation of commercially available anthelmintics in laboratory models of human intestinal nematode infections. *ACS Infect Dis* 7:1177, 2021.
- KEISER J et al: Antiparasitic drugs for paediatrics: Systematic review, formulations, pharmacokinetics, safety, efficacy and implications for control. *Parasitology* 138:1620, 2011.
- KELESIDIS T, FALAGAS ME: Substandard/counterfeit antimicrobial drugs. *Clin Microbiol Rev* 28:443, 2015.
- MILTON P et al: Moxidectin: An oral treatment for human onchocerciasis. *Expert Review of Anti-Infective Therapy* 18:1067, 2020.
- PINK R et al: Opportunities and challenges in antiparasitic drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 4:727, 2005.

بگیرد قبل از این که بتواند روی تک‌یاخته‌ها مؤثر باشد. تینیدازول ساخت DNA جدید در انگل را مهار کرده و سبب تجزیه‌ی DNA موجود می‌شود. مشتقات رادیکال آزاد کاهش یافته DNA را اکلیله می‌کنند یا آسیب سیتوتوکسیک بعدی به انگل. به نظر می‌رسد این آسیب ناشی از واسطه‌های کاهشی کوتاه‌مدت است که منجر به ناپایداری هلیکس و شکست زنجیره DNA می‌شود. مکانیسم عمل و عوارض جانبی تینیدازول شبیه مترونیدازول است، اما عوارض جانبی ناشی از تینیدازول فرکانس و شدت کمتری دارند. به علاوه، نیمه عمر واضحاً طولانی‌تر تینیدازول (بیش‌تر از ۱۲ ساعت) احتمالاً سبب معالجه با یک دوز می‌شود.

Tribendimidine این دارو، مشتق دی‌آمیدین آمینوفنیل آمیدین آمیدانتل، یک آگونیست کولینرژیک است که برای گیرنده‌های نیکوتینی استیل کولین عضله نماتود انتخابی می‌باشد. اولین داروی ضدانگلی جدید است که در سه دهه اخیر تولید شده است و طیف وسیعی از فعالیت علیه انواع گسترده‌ای از کرم‌ها دارد. دارو به میزان زیادی علیه ترماتودهای ناشی از غذا مؤثر است و نرخ علاجی مشابه پرازی کوانتل دارد. کارآزمایی‌های بالینی اثربخشی تک دوز به تنهایی یا در ترکیب با سایر helminthics علیه عفونت‌های کرمی منتقله از راه خاک را نشان داده‌اند. دارو آگونیست نوع L گیرنده نیکوتینی استیل کولین است و همان روش عملکرد Levamisole و pyrantel را نشان می‌دهد؛ بنابراین در مناطقی که مقاومت به این داروها گسترده است، ممکن است مؤثر نباشد.

تریکلابندازول در حالی که بیش‌تر بنزیمیدازول‌ها فعالیت ضد کرمی گسترده‌ای دارند، روی فاسیولا هپاتیکا اثری ندارند یا خیلی کم اثر دارند. در مقابل، تأثیر ضد کرمی تریکلابندازول بسیار برای گونه‌های فاسیولا و پاراگوئیموس خاص است و اثر کمی روی نماتودها، سستودها و دیگر ترماتودها دارد. تریکلابندازول روی تمام مراحل گونه‌های فاسیولا مؤثر است. متابولیت فعال سولفوکسید تریکلابندازول به توبولین فلوک متصل می‌شود - از طریق ایجاد شکل غیرقطبی خاص - و روندهای براساس میکروتوبول را تخریب می‌کند. مقاومت به تریکلابندازول در استفاده‌ی دامپزشکی در استرالیا و اروپا گزارش شده است؛ به هر حال، مقاومتی در انسان‌ها مستند نشده است.

تری‌کلابندازول پس از مصرف خوراکی سریع جذب می‌شود. تجویز با غذا جذب آن را بیش‌تر کرده و نیمه عمر



بخش ۱۸

عقودت‌های پروتوزوایی



آمیبیاز و عفونت با آمیب‌های آزاد-زی

Rosa M. Andrade, Sharon L. Reed

۲۲۳

آمیبیاز^۱ تعریف

آمیبیاز عفونتی است که توسط تک‌یاخته روده‌ای انتامبا هیستولیتیکا^۱ ایجاد می‌شود. طیف سندرم‌های بالینی آن از کلونیزاسیون بدون علامت (۹۰٪ موارد) تا آمیبیاز مهاجم که مسؤول ۱۰٪ افراد آلوده است، متغیر می‌باشد. آمیبیاز مهاجم می‌تواند به صورت کولیت رودهای (اسهال یا اسهال خونی) یا آمیبیاز خارج روده‌ای ظاهر کند که در آن آبسه کبد شایع‌تر از درگیری ریه‌ها یا مغز است.

عفونت‌های پروتوزوایی

چرخه زندگی و انتقال

انتاموبا هیستولیتیکا با بلع کیست‌های قابل دوام از آب، غذا یا دستان آلوده به مدفوع کسب می‌شود (شکل ۱-۲۲۳). مواجهه از طریق غذا شایع‌ترین روش انتقال است. زمانی رخ می‌دهد که کسانی که با غذا سروکار دارند، در حال ریزش کیست باشند یا غذا با خاک، آب یا کود آلوده به مدفوع پرورش داده شود. سایر روش‌های انتقال با شیوع کمتر عبارت‌اند از: روابط جنسی دهانی و مقعدی و در موارد نادر تقلیح مستقیم رکتال به وسیله وسایل پاکسازی روده. تروفوزوئیت‌های متحرک در روده باریک از کیست‌ها آزاد می‌شوند و در اغلب بیماران به صورت هم‌سفرگی و بدون ایجاد عارضه در روده بزرگ می‌مانند. پس از تشکیل کیست، کیست‌های عفونت‌زا در مدفوع ریزش می‌کنند و می‌توانند چند هفته در محیط مرطوب زنده بمانند. در برخی بیماران، تروفوزوئیت‌ها یا به مخاط روده تهاجم کرده و باعث کولیت علامت‌دار می‌شوند یا با تهاجم به جریان خون، باعث آبسه‌های دوردست کبد، ریه‌ها یا مغز می‌شوند. ممکن است تروفوزوئیت در بیماران مبتلا به اسهال خونی فعال کیست تشکیل ندهد و تروفوزوئیت‌های متحرک و خونخوار اغلب در مدفوع تازه وجود دارند. تروفوزوئیت‌ها به سرعت در مواجهه با هوا یا اسید معده کشته می‌شوند، بنابراین نمی‌توانند عفونت را منتقل کنند.

اپیدمیولوژی

عفونت *E. histolytica* به صورت معمول در مناطق گرمسیری توسعه نیافته با سیستم بهداشت و سلامت ضعیف و به ویژه در کودکان زیر ۵ سال رخ می‌دهد. این عفونت در هند، آفریقا، بخش‌هایی از آسیای شرقی (تایلند) و آمریکای مرکزی و جنوبی (مکزیک و کلمبیا) گسترده است. طبق مطالعه‌ی بار جهانی بیماری در سال ۲۰۱۶، آمیبیاز علت ۲۶۷۴۸ مرگ در همه‌ی سنین از جمله ۴۵۶۷ کودک زیر ۵ سال است.

در مقابل گروه‌های اصلی در کشورهای توسعه‌یافته که در خطر آمیبیاز هستند، عبارت‌اند از: کسانی که از سفر بازگشته‌اند، کسانی که اخیراً مهاجرت کرده‌اند، MSM (مردان هم‌جنس‌باز)، پرسنل نظامی و کسانی که در مؤسسات سکونت دارند. داده‌های سال ۲۰۱۱-۱۹۹۷ شبکه‌ی نظارتی دیده‌بان جغرافیایی که از کلینیک‌های پزشکی گرمسیری در شش قاره به دست آمده است، نشان داد که در بین مسافران با سفرهای طولانی (طول سفر بیش از ۶ ماه)، اسهال ناشی از ۱. هیستولیتیکا جزء شایع‌ترین تشخیص‌ها بوده است. در واقع آمیبیاز بیماری عفونی در حال ظهور در کشورهای توسعه‌یافته مثل ژاپن است که تعداد موارد گزارش شده در بیماران HIV مثبت و خصوصاً در بین MSM افزایش یافته است.

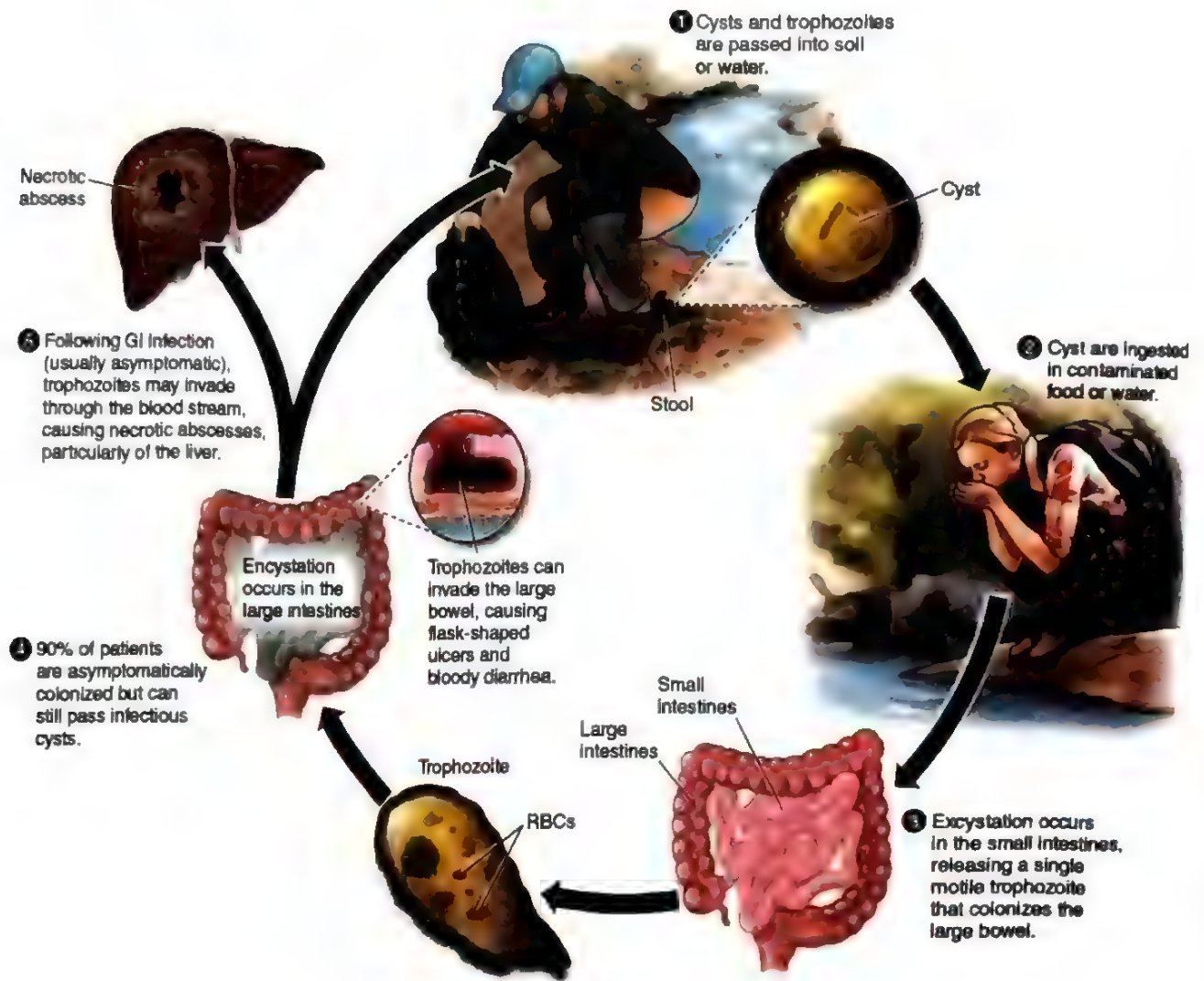
در جهان، ۱. هیستولیتیکا دومین علت شایع مرگ ناشی از بیماری‌های انگلی (بعد از مالاریا) است. کولیت مهاجم و آبسه‌های کبدی در مردان ده برابر شایع‌تر از زنان است؛ این تفاوت ناشی از اختلاف در کشتن ارگانیزم با واسطه‌ی کمپلمان و تأثیر تستوسترون بر ترشح اینترفرون گاما است. وسعت طیف بیماری‌های بالینی ایجاد شده توسط آنتاموبا بخشی ناشی از تفاوت‌ها بین دو گونه‌ی عفونت‌زای اصلی (۱. هیستولیتیکا و ۲. دیسپار) است. انتاموبا هیستولیتیکا، آنتی‌ژن‌های سطحی منحصر به فردی دارد، از نظر ژنتیکی متمایز است و خواص بیماری‌زایی دارد که آن را از *E. dispar* یکسان از نظر مورفولوژی متمایز می‌کند.

اکثر ناقلین بدون علامت از جمله مردانی که با مردان رابطه جنسی دارند (MSM) و بیماران مبتلا به ایدز حامل انتاموبا دیسپار بوده و عفونت‌های خود محدودشونده دارند. در این رابطه، ۱. دیسپار متفاوت از دیگر پاتوژن‌های روده‌ای نظیر کریپتوسپوریدیوم^۲ و سیستوسپورا بلی^۳ است، که در

1- *entamoeba histolytica*

2- *Cryptosporidium*

3- *Cystoisospora belli*



شکل ۱-۲۲۳ چرخه زندگی انتاموبا هیستولیتیکا. GI، گوارش؛ RBCs، سلول‌های قرمز خون.

آلوده بودند. در سال ۲۰۱۲ *E. bangladeshi* نخستین بار در این جامعه‌ی بنگلادشی گزارش شد؛ با این حال در سال‌های اخیر این مورد در افراد افریقای جنوبی در تمام سنین ایزوله شده است. مطالعات بالینی و اپیدمیولوژیک بیش‌تر برای تعیین نقش واقعی *E. bangladeshi* در میزبان انسانی مورد نیاز هستند.

■ بیماری‌زایی و آسیب‌شناسی

هم تروفوزوئیت‌ها و هم کیست‌ها در مجرای لوله گوارش دیده می‌شوند ولی فقط تروفوزوئیت‌های ۱. هیستولیتکا به بافت تهاجم دارند. قطر تروفوزوئیت ۲۰ تا ۶۰ میکرومتر بوده و حاوی

بیماران با ایمنی طبیعی، بیماری خود محدودشونده و در مبتلایان به ایدز، اسهال شدید ایجاد می‌کنند. این مشاهدات نشان می‌دهند که ۱. دیسپار نمی‌تواند بیماری مهاجم ایجاد کند. با توالی‌یابی ژنومی گونه‌های جدیدی از انتاموبا شناسایی شده‌اند: *E. moshkovskii* و *E. bangladeshi* این گونه‌های جدید از نظر میکروسکوپی از انتاموبا هیستولیتیکا غیرقابل تشخیص هستند. گرچه *E. moshkovskii* در موش‌ها سبب اسهال، کاهش وزن و کولیت می‌شود، یک بررسی آینده‌نگر روی کودکان جامعه‌ی Mirpur از Dhaka بنگلادش دریافت که بیش‌تر بچه‌هایی که بیماری اسهالی مرتبط با *E. moshkovskii* داشتند، به صورت هم‌زمان با حداقل یک پاتوژن روده‌ای دیگر

واکونل‌ها و یک هسته با هستک مشخص مرکزی است. تروفوزوئیت‌ها توسط لکتین چسبنده Gal/GalNAc به مخاط کولون و سلول‌های اپی‌تلیال متصل می‌شوند و سبب رها سازی گلیکوزیدازها و پروتئازهای مسبب تخریب پلی‌مرهای مخاطی می‌شود. سیستمین پروتئیناز خارج سلولی کلاژن، الاستین، IgA، IgG و آنافیلاتوکسین‌های C3a و C5a را تخریب می‌کند. بعد از از هم گسیختگی لایه مخاطی، تروفوزوئیت‌ها مخاط را از طریق سمیت سلولی وابسته به تماس و غیروابسته به تماس تخریب می‌کنند. سمیت سلولی وابسته به تماس به القای مرگ سلولی آپوپتوتیک؛ مرگ سلولی با واسطه تروگوسیتوز (بلع قطعات سلول‌های زنده)؛ لیز سلول‌های التهابی (نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها و لنفوسیت‌ها)، سلول‌های کولون و سلول‌های کبدی از طریق آزاد سازی فسفولیپاز A و پپتیدهای تشکیل دهنده منفذ قابل انتساب است. سمیت سلولی غیروابسته به تماس در پی تولید واسطه‌های التهابی مثل پروستاگلاندین E₂ توسط تروفوزوئیت‌ها رخ می‌دهد و در نهایت منجر به افزایش نفوذپذیری یون از اتصالات محکم بین سلولی می‌شود.

تروفوزوئیت‌های ۱. هیستولیتیکا به صورت مداوم در مواجهه با گونه‌های واکنشگر اکسیژن و نیتروژن ناشی از متابولیسم خودشان و میزبان طی تهاجم به بافت هستند. عامل ویروالانس دیگر، توانایی مقاومت در برابر گونه‌های واکنشگر اکسیژن (ROS) یا گونه‌های واکنشگر نیتروژن، نظیر نیتریک اکسید، یا S - نیتروزوتیول‌ها نظیر S - نیتروزوگلوکاتایون (GSNO) و S - نیتروزوسیستئین (CySNO) است. به نظر می‌رسد بیان بیش از حد پروتئین متصل‌شونده به موتیف تنظیم‌کننده هیدروژن پراکسید، سیتوتوکسیسیته ۱. هیستولیتیکا را افزایش می‌دهد. از آنجا که ۱. هیستولیتیکا، فاقد گلوکاتایون و گلوکاتایون ردوکتاز است، برای پیشگیری، کنترل و بازسازی آسیب ناشی از استرس اکسیداتیو به سیستم تیوردوکسین / تیوردوکسین ردوکتاز خود وابسته است. این سیستم آنتی‌اکسیدان می‌تواند گونه‌های واکنشگر نیتروژن را احیا کند و از دهندگان الکترون جایگزین نظیر نیکوتین‌امید آدنین دی‌نوکلئوتید استفاده کند. به نظر می‌رسد، مترونیدازول که استاندارد فعلی درمان آمیبیاز است، اثر ضدانگلی خود را از طریق مهار این سیستم آنتی‌اکسیدانی اعمال می‌کند. اورانوفین^۲ - که یک داروی تأیید شده توسط سازمان غذا و داروی آمریکا برای آرتریت روماتوئید است - تیوردوکسین ردوکتاز را مهار کرده و در محیط آزمایشگاه و داخل بدن بر علیه ۱. هیستولیتیکا و ژباردیا ایتستینالیس کارآمد بوده است. این دارو

در حال حاضر تحت انجام کارآزمایی‌های بالینی روی عفونت‌های ۱. هیستولیتیکا و ژباردیا در بنگلادش است.

فاگوسیتوز یک عامل ویروالانس است که در صورت مهار، منجر به نقص در تکثیر ۱. هیستولیتیکا می‌شود. تروفوزوئیت‌ها از پروتئین‌های متصل به کربوهیدرات مرتبط با غشا برای فاگوسیت کردن باکتری روده‌ای مخصوصاً انتروباکتریاسه‌های گرم منفی برای تغذیه استفاده می‌کنند. تداخل با باکتری‌های کامنسال از جمله اشرشیاکلی می‌تواند ویروالانس انتاموبا هیستولیتیکا را با کاهش بیان لکتین Gal/GalNAc تضعیف کند. در مقابل، خوردن باکتری‌های انتروپاتوژن مثل ای کلای انتروپاتوژنیک و شیگلادیساتری، بیان لکتین Gal/GalNAc را افزایش داده و فعالیت سیستمین پروتئاز ۱. هیستولیتیکا را تقویت می‌کند.

۱. هیستولیتیکا قادر به تغییر میکروبیوتای کومنسال روده‌ای است. در مطالعه‌ای کوهورت در هند شمالی، دیده شد که بیماران بزرگسال با دیسانتی آمیبی برای ۵-۷ روز، کاهش واضحی در باکترئیدهای روده‌ای داشتند - زیرگروه کلاستریدیوم کوکسیدس، زیرگروه کلاستریدیوم لپتوم، لاکتوباسیلوس، کمیلوباکتر و یوباکتریوم - اما در بیفیدوباکتریوم افزایش نشان دادند. طی ۲ سال نخست زندگی، سیستم ایمنی روده و میکروبیوتا به سرعت بلوغ پیدا می‌کنند. در مطالعه‌ای، حدود ۸۰٪ بچه‌های بنگلادشی Dhaka تا ۲ سالگی با ۱. هیستولیتیکا آلوده شده بودند. لکتین IgA ضد Gal/GalNAc با محافظت از عفونت مجدد همراه بود، در حالی که بار انگلی بالا در سال نخست زندگی با گسترش prevotella copri در میکروبیوتای روده آنها و اسهال همراه بود.

پپتیدهای آنتی میکروبیال (نظیر کاتلیسیدین‌ها^۳) بخش مهمی از ایمنی ذاتی هستند و توسط ۱. هیستولیتیکا در صورت تهاجم به روده در مدل‌های موشی القا می‌شوند. در این مدل mRNA پپتید آنتی میکروبیال مرتبط با کاتلیسیدین^۴ سکومی طی ۳ روز بیش از چهار برابر و تا روز هفتم بیش از صد برابر افزایش یافت. با این حال ۱. هیستولیتیکا به کشتن با واسطه کاتلیسیدین مقاوم باقی ماند که احتمالاً ناشی از هضم این پپتید آنتی میکروبیال توسط سیستمین پروتئاز آمیبی بوده است. IgA نقش مهمی در ایمنی اکتسابی نسبت به ۱.

1- reactive oxygen species 2- auranofin

3- cathelicidins

4- cathelicidin - related Antimicrobial peptide

سکوم، کولون سیگموئید یا رکتوم هستند که اریتروسیت، سلول‌های التهابی و سلول‌های اپی‌تلیومی آزاد می‌کنند. کولونوسکوپ، زخم‌های کوچک با حاشیه برآمده و نامنظم^۱ و مخاط بینابینی طبیعی را نشان می‌دهد (شکل ۲۸-۲۲۳). گسترش زیرمخاطی زخم‌ها، در زیر مخاط سطحی به ظاهر قابل حیات باعث تشکیل زخم‌های کلاسیک «فلاسکی شکل» می‌شود که در مرزهای بافت زنده و مرده، حاوی تروفوزوئیت‌ها هستند. اگرچه ممکن است همراه ضایعات اولیه در حیوانات، ارتشاح نوتروفیلی وجود داشته باشد، اما عفونت روده‌ای در انسان با تعداد اندک سلول‌های التهابی مشخص می‌شود که احتمالاً تا حدی ناشی از کشته شدن نوتروفیل‌ها توسط تروفوزوئیت‌ها است (شکل ۲۸-۲۲۳). زخم‌های درمان شده مشخصاً بدون ایجاد اسکار یا با اسکار اندک بهبود می‌یابند. با این حال، گاهی، نکرور تمام ضخامت جدار و سوراخ شدن رخ می‌دهد.

به ندرت، عفونت روده‌ای منجر به تشکیل ضایعات توده‌ای یا آمبوما^۲ در مجرای روده می‌شود. مخاط پوشاننده آن معمولاً نازک و زخمی است، در حالی که سایر لایه‌های جدار، ضخیم، ادماتو و خون‌ریزی‌دهنده شده‌اند؛ این شرایط منجر به تشکیل میزان فراوانی از بافت گرانولاسیون با پاسخ اندک بافت فیبروز می‌شود.

آبسه‌های آمیبی کبد وابسته به سن و جنس هستند. مردان ۳۰ تا ۶۰ ساله بیش‌تر و ۱۲-۱۰ برابر بیش‌تر از زنان در همین گروه سنی مبتلا می‌شوند. مطالعات مدل‌های حیوانی نشان می‌دهد که تستوسترون ممکن است حساسیت به آبسه‌ی آمیبی کبد را با تنظیم ترشح اینترفرون گاما از سلول‌های T کشته‌ی طبیعی افزایش دهد که از طریق لیپوپتیدوفسفولیگان^۱ هیستولیتیکا موجود روی سطح تروفوزوئیت آمیب فعال می‌شوند. همیشه پیش از آبسه کبدی، کلونیزاسیون روده‌ای که ممکن است بدون علامت باشد، رخ می‌دهد. عروق خونی ممکن است در همان اوایل به وسیله تخریب دیواره و تشکیل لخته در معرض خطر قرار بگیرند. تروفوزوئیت‌ها به وریدها تهاجم می‌کنند و از طریق سیستم وریدی پورت به کبد می‌رسند. هیستولیتیکا به تخریب با واسطه کمپلمان مقاوم است، و این ویژگی برای بقای این انگل در جریان خون ضروری است. تلقیح آمیب‌ها به سیستم پورت همسترها، باعث القای یک ارتشاح حاد سلولی می‌شود که عمدتاً از نوتروفیل‌ها تشکیل شده است. در

هیستولیتیکا بازی می‌کند. یک مطالعه در کودکان دبستانی بنگلادشی نشان داد که پاسخ IgA روده‌ای به Gal/GalNAc، خطر عفونت جدید با ۱. هیستولیتیکا را ۶۴٪ کاهش می‌دهد. آنتی‌بادی IgG سرمی، حفاظت‌کننده نیست و تیتراژ آن بیشتر با طول دوره بیماری همبستگی دارد تا شدت بیماری. در واقع احتمال ابتلا به عفونت جدید با ۱. هیستولیتیکا در کودکان بنگلادشی که دارای پاسخ IgG سرمی بودند بیشتر از کودکانی بود که فاقد این پاسخ بودند. در شیرخواران همین جمعیت بنگلادشی، ایمنی غیرفعالی که توسط IgA اختصاصی انگل مادری از طریق شیردهی به شیرخوار منتقل می‌شود، منجر به کاهش ۳۹ درصدی خطر عفونت و کاهش ۶۴٪ خطر بیماری اسهالی ناشی از ۱. هیستولیتیکا طی اولین سال زندگی شد. در هر حال، به نظر می‌رسد این محافظت مختص به گونه است، محافظتی در مقابل دیگر گونه‌ها مثل ۱. دیسپار یا ۱. بنگلادشی وجود ندارد یا اندک است.

این کوهورت بنگلادشی درک از عوامل مستعدکننده ژنتیکی مرتبط با بیماری E. هیستولیتیکا را بیشتر کرده است. هتروزیگوت بودن کمپلکس سازگاری بافتی اصلی (MHC) کلاس II ال DQB1*0601 جهت حفاظت علیه بیماری آمیبی روده یافت شد، که از نقش پردازش آنتی‌ژن و سلول‌های CD4+ T در مقاومت به آمیبیاز حمایت می‌کند. گیرنده‌های لپتین آدیوسیت (LEPRs) بر سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای بیان می‌شوند، از آپوپتوز ممانعت به عمل می‌آورند، ترمیم بافتی را گسترش می‌دهند و ممکن است ارتشاح نوتروفیل را کاهش دهند. در این کوهورت، یک جایگزینی منفرد اسید آمینه (Q223R) در LEPRs خطر بیماری روده‌ای آمیبی را در کودکان نزدیک چهار برابر می‌کند و خطر آبسه‌های کبدی آمیبی در بزرگسالان را افزایش می‌دهد. به طور مشابه، واریاسیون‌ها در جایگاه مدولاتور عنصر پاسخگوی cAMP/کالین ۲ (CREM/ CUL2) ممکن است خطر اسهال در کودکانی که E. هیستولیتیکا را طی اولین سال زندگی کسب کرده‌اند، افزایش دهند. به طور قابل توجهی هر دو واریاسیون ژنتیکی، Q223R و CREM، در این منطقه جغرافیایی بیش از حد بیان می‌شوند. علاوه بر این، این پلی‌مورفیسم‌های CREM با استعداد ابتلا به بیماری التهابی روده نیز مرتبط هستند که پیشنهادکننده این موضوع است که CREM ممکن است تعاملات هومئوستاتیک بین میکروبیوتای روده و پاسخ ایمنی روده را تنظیم نماید.

اولین ضایعات روده‌ای، زخم‌های میکروسکوپي در مخاط

سلول‌های اندک یا بدون سلول است. آمیب‌ها (اگر دیده شوند) تمایل دارند که نزدیک کپسول آبسه باشند.

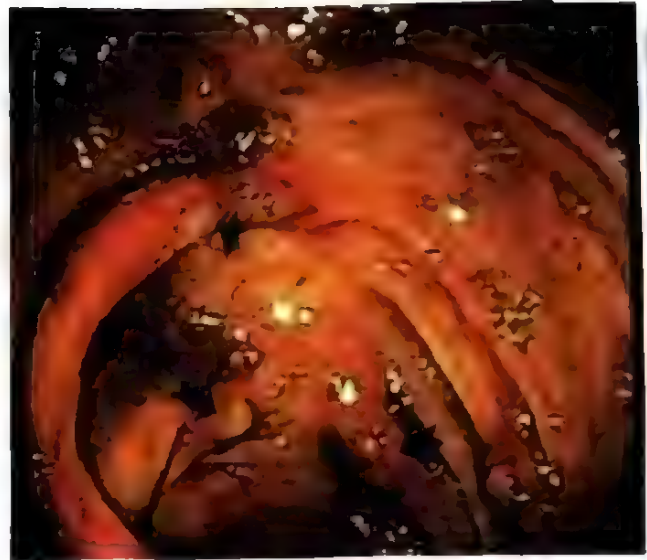
■ سندرم‌های بالینی

آمیبیاز روده‌ای شایع‌ترین شکل از عفونت آمیبی، عبور بدون علامت کیست است. حتی در مناطق بسیار اندمی، اکثر بیماران حامل ۱. دیسپار هستند.

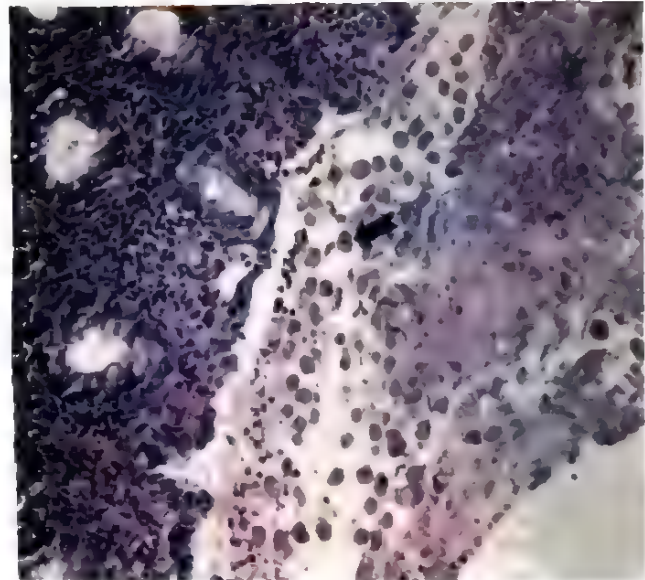
کولیت آمیبی علامت‌دار، ۲ تا ۶ هفته پس از بلع کیست‌های بیماری‌زا اتفاق می‌افتد. شروع تدریجی علائم با درد پایین شکم و اسهال خفیف و به دنبال آن، احساس ناخوشی، کاهش وزن و درد منتشر پایین شکم یا کم‌درد اتفاق می‌افتد. درگیری سکوم می‌تواند یک آپاندیسیت حاد را تقلید کند. بیماران مبتلا اسهال خونی تمام عیار، ممکن است روزانه ۱۰ تا ۱۲ بار دفع مدفوع داشته باشند. مدفوع مواد مدفوعی اندکی دارد و عمدتاً از خون و موکوس تشکیل شده است. برخلاف آنچه که در اسهال باکتریایی دیده می‌شود، کمتر از ۴۰٪ بیماران مبتلا به اسهال خونی آمیبی تب دارند. تقریباً تمام بیماران مدفوع هم - مثبت دارند.

عفونت روده‌ای برق‌اسا (فولمینانت) که با درد شکم شدید، تب بالا و اسهال فراوان مشخص می‌شود، نادر است و عمدتاً در کودکان اتفاق می‌افتد. ممکن است در بیماران مگاکولون توکسیک ایجاد شود، که در این عارضه روده شدیداً متسع شده و هوا داخل جدار وجود دارد. بیمارانی که گلوکوکورتیکوئید دریافت می‌کنند در خطر آمیبیاز شدید هستند. ارتباط بین عوارض آمیبیاز شدید و درمان با گلوکوکورتیکوئید، اهمیت رد کردن آمیبیاز در هنگام شک به بیماری التهابی روده را روشن می‌سازد. گاهی بیمار با یک توده شکمی بدون علامت یا دردناک ناشی از آبوما مراجعه می‌کند، که در بررسی‌هایی که با باریوم انجام می‌شود به راحتی با سرطان اشتباه گرفته می‌شود. یک تست سرولوژیک مثبت یا یک بیوپسی می‌تواند از جراحی غیرضروری در این موارد جلوگیری کند.

آسیب روده‌ای محیطی ("روده‌ی impoverished؛ پرزهای blunt شده‌ی روده‌ی کوچک با التهاب لامینا پروپریا) در مناطق در حال توسعه‌ی گرمسیری با عفونت‌های روده‌ای اندمیک مثل آمیبیاز دیده می‌شود. این مشکل با نقص عملکردی معده‌ای - روده‌ای مسبب سوءتغذیه و کاهش رشد در ۲ سال اولیه‌ی زندگی کودکان مرتبط است. کودکان بنگلادشی با عفونت‌های علامت‌دار، هیستولیتیکا - در مقایسه با کودکان بدون



A



B

شکل ۲-۲۲۳ خصوصیات آمیبیاز روده‌ای در آندوسکوپی و هیستوپاتولوژی. A. ظاهر زخم‌ها در کولونوسکوپی (پیکان‌ها). **B.** ارتشاح التهابی و تروفوزوئیت اتاموبایستولیتیکا (پیکان‌ها) در کولیت آمیبی مهاجم (هماتوکسیلین و اتوزین).

ادامه، نوتروفیل‌ها بر اثر تماس با آمیب‌ها تخریب می‌شوند و رها شدن توکسین‌های نوتروفیلی ممکن است در نکرور سلول‌های کبدی نقش داشته باشد. مواد نکروتیک جایگزین پارانشیم کبد می‌شوند و یک لایه نازک از بافت کبدی محقق اطراف آن‌ها قرار می‌گیرد. محتویات نکروتیک یک آبسه کبدی را "anchovy paste" می‌گویند، البته رنگ مایع متغیر است و این مایع عمدتاً حاوی دبری‌های گرانولر استریل از نظر باکتریولوژی، با

پیش‌آگهی را دارد؛ این عارضه می‌تواند حین درمان طبی اتفاق بیافتد و نیازمند درناژ جراحی است.

درگیری سایر محل‌های خارج روده‌ای دستگاه

ادراری - تناسلی ممکن است با گسترش مستقیم آمیبیاز از کولون یا انتشار خونی عفونت، درگیر شود. زخم‌های درناک تناسلی، که با ظاهر منور و ترشحات فراوان مشخص می‌شوند، ممکن است ثانویه به گسترش، چه از روده چه از کبد، تشکیل شوند. هر دو این حالت‌ها به خوبی به درمان طبی پاسخ می‌دهند. درگیری مغز در کمتر از ۱٪ بیماران در سری‌های بالینی بزرگ گزارش شده است. علائم و پیش‌آگهی به اندازه و محل درگیری بستگی دارد.

■ تست‌های تشخیصی

تشخیص آزمایشگاهی بررسی مدفوع، تست‌های سرولوژی و تصویربرداری غیرتهاجمی از کبد مهم‌ترین روش‌ها در تشخیص آمیبیاز هستند. یافته‌های مدفوع که دلالت بر کولیت آمیبی دارند عبارت‌اند از: نتیجه مثبت تست هم، تعداد اندک نوتروفیل‌ها، کیست‌ها یا تروفوزوئیت‌های آمیبی. تشخیص کولیت آمیبی با اثبات وجود تروفوزوئیت‌های خون خوار ۱. هیتولیتیکا قطعی می‌شود. از آنجا که تروفوزوئیت‌ها در مواجهه با آب، باریوم یا خشک شدن به سرعت کشته می‌شوند، باید حداقل ۳ نمونه مدفوع تازه مورد بررسی قرار بگیرد. بررسی ترکیبی از کنسانتره‌های رنگ‌آمیزی شده با یُد به صورت مرطوب، و مدفوع تازه و کنسانتره رنگ‌آمیزی شده با تری‌کروم برای یافتن کیست یا تروفوزوئیت تشخیص را در ۷۵-۹۵٪ موارد تأیید می‌کند. کشت آمیب حساسیت بیشتری دارد، ولی به صورت معمول در دسترس نیست. اگر بررسی‌های مدفوع منفی باشند، سیگمئیدوسکوپی و بیوپسی از لبه زخم‌ها ممکن است تمرینش باشد، اما این روش در کولیت برق‌آسا به علت خطر سوراخ شدن روده، بسیار خطرناک است. وجود تروفوزوئیت‌ها در نمونه‌ی بیوپسی از یک توده در کولون، تشخیص آمیبا را تأیید می‌کند. تروفوزوئیت‌ها به ندرت در مایع آسپیره شده از کبد دیده می‌شوند زیرا آنها در کپسول آبسه حضور دارند و نه در مرکز نکروتیک آبسه که به راحتی آسپیره می‌شود. تشخیص صحیح نیازمند تجربه است، زیرا تروفوزوئیت‌ها ممکن است با نوتروفیل اشتباه شوند و باید کیست‌ها را از نظر ریخت‌شناسی از

عفونت‌های علامت‌دار - ۲/۹ برابر بیش‌تر احتمال سوءتغذیه و ۴/۷ برابر بیش‌تر احتمال کوتاهی قد برای سن خودشان داشتند. این عوامل بر تکامل شناختی آنها مؤثر بوده و ممکن است با از دست رفتن بهره‌وری در بزرگسالی مرتبط باشند.

آبسه کبدی آمیبی عفونت خارج روده‌ای توسط

۱. هیتولیتیکا در اکثر مواقع، کبد را درگیر می‌کند. ۹۵٪ از مسافرین طی ۵ ماه پس از ترک منطقه اندمیک دچار آبسه کبدی آمیبی می‌شوند. بیماران جوان مبتلا به آبسه کبدی آمیبی با احتمال بیشتری از بیماران مسن‌تر، در فاز حاد با علائم برجسته با طول کمتر از ۱۰ روز، مراجعه می‌کنند. اکثر بیماران تب‌دار بوده و درد در یک چهارم فوقانی راست شکم دارند که ممکن است مبهم یا پلورتیک باشد و به شانه تیر بکشد. تندرین نقطه‌ای روی کبد و پلورال افیوژن سمت راست شایع هستند. زردی نادر است. با این که محل اولیه عفونت کولون است، ولی کمتر از یک سوم بیماران مبتلا به آبسه آمیبی، اسهال فعال دارند. بیماران سالمند از مناطق اندمیک بیشتر احتمال دارد که یک دوره تحت حاد که ۶ ماه طول می‌کشد و با کاهش وزن و هپاتومگالی همراه است، داشته باشند. حدود یک سوم بیماران با تظاهرات مزمن، تب‌دار هستند. بنابراین ممکن است تشخیص بالینی آبسه کبدی آمیبی دشوار باشد، زیرا علائم و نشانه‌ها اغلب غیراختصاصی هستند. از آنجایی که ۱۰ تا ۱۵٪ بیماران تنها با تب مراجعه می‌کنند، باید آبسه کبدی آمیبی در تشخیص‌های افتراق تب با منشأ ناشناخته (FUO) باشد (فصل ۲۰).

عوارض آبسه کبدی آمیبی درگیری ریوی - جنبی

شایع‌ترین عارضه آبسه کبدی آمیبی است که در ۲۰ تا ۳۰٪ بیماران گزارش شده است. تظاهرات آن عبارت‌اند از: افیوژن‌های استریل، گسترش مجاورتی از کبد، و پاره شدن آبسه به داخل فضای جنبی. افیوژن‌های استریل و گسترش‌های ناشی از هم‌جواری معمولاً با درمان طبی بهبود می‌یابند، ولی پارگی مستقیم به داخل فضای جنبی نیازمند درناژ است. یک فیستول کبدی - برونشی ممکن است باعث سرفه‌های حاوی مقادیر زیاد مواد نکروتیک و شاید آمیب، بشود. پیش‌آگهی این عارضه خوب است. آبسه‌هایی که به داخل پریتون پاره می‌شوند ممکن است به صورت یک نشت آهسته یا شکم حاد تظاهر کنند و نیازمند درناژ از طریق کاتتر پوست و درمان طبی هستند. پاره شدن به داخل پریکارد که معمولاً از آبسه‌های لوب چپ کبد است، بدترین

کیست‌های انتاموبا هارتمانی^۱، انتاموبا کلی^۲ و اندولیماکس نانا^۳ تشخیص داد، این ارگانیسم‌ها باعث بیماری بالینی نمی‌شوند و نیازمند درمان نیستند. متأسفانه کیست‌های ۱. هیستولیتیکا را نمی‌توان به صورت میکروسکوپی از کیست‌های ۱. دیسپار، ۱. موشکوفسکی یا ۱. لنگلادشی افتراق داد. بنابراین تشخیص میکروسکوپی ۱. هیستولیتیکا تنها با مشاهده تروفوزوئیت‌های انتاموبا که اریتروسیت‌ها را بلعیده‌اند ممکن است. تست‌های حساس‌تر و اختصاصی‌تر در مدفوع عبارتند از: تشخیص سنجش ایمنی آنزیم بر پایه شناسایی لکترین Gal/GalNAc از ۱. هیستولیتیکا، پانل‌های PCR مولتی پلکس مدفوع که شامل ۱. هیستولیتیکا است.

سرولوژی یک ضمیمه‌ی مهم برای روش‌های مورد استفاده در تشخیص انگل‌شناسی آمیبیاز مهاجم است. ELISA و آزمایش انتشار ژل آگار در بیش از ۹۰٪ بیماران مبتلا به کولیت، آمبوما یا آبسه کبدی مثبت است. نتایج مثبت در همراهی با سندرم بالینی مناسب، مطرح‌کننده بیماری فعال است، زیرا یافته‌های سرولوژیک معمولاً طی ۶ تا ۱۲ ماه به حالت منفی برمی‌گردند. حتی در مناطق شدیداً اندمیک (نظیر آفریقای جنوبی) کمتر از ۱۰٪ افراد بدون علامت، سرولوژی مثبت برای آمیب دارند. تفسیر تست هم آگلوتیناسیون غیرمستقیم دشوارتر است، زیرا تیترها ممکن است تا حتی ۱۰ سال مثبت باقی بمانند. تا ۱۰٪ بیماران مبتلا به آبسه کبدی آمیبی حاد ممکن است یافته‌های سرولوژیک منفی داشته باشند؛ در موارد مشکوک که نتایج اولیه منفی است، آزمایش باید یک هفته بعد تکرار شود. برخلاف ناقلین ۱. دیسپار، در اکثر ناقلین بدون علامت ۱. هیستولیتیکا آنتی‌بادی‌ها شکل می‌گیرند. بنابراین تست‌های سرولوژیک در ارزیابی خطر آمیبیاز مهاجم در افراد بدون علامت و دفع‌کننده کیست در مناطق غیراندمیک کمک‌کننده است. تست‌های سرولوژیک همچنین باید در بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو، پیش تجویز گلوکوکورتیکوئید انجام شود تا از ایجاد کولیت شدید یا مگا کولون توکسیک ناشی از آمیبیاز کشف نشده، جلوگیری کند. اخیراً، دیده شده که بررسی تکثیری ایزوترمال با واسطه‌ی لوپ (LAMP)^۴ می‌تواند جایگزین احتمالی برای تشخیص مستقیم DNA ۱. هیستولیتیکا در نمونه‌های چرک آبسه‌های کبدی آمیبی باشد. LAMP یک روش نسبتاً ساده، سریع و کم‌هزینه‌ی تکثیر DNA است که می‌تواند جایگزین بهتری برای تشخیص در کشورهای در حال توسعه باشد. آزمایشات هماتولوژی و شیمیایی معمول، اغلب در تشخیص

آمیبیاز مهاجم کمک‌کننده نیستند. حدود سه چهار بیمار با یک آبسه کبدی آمیبی لکوسیتوز (بیش از ۱۰,۰۰۰ سلول در میکرولیتر) دارند؛ این حالت به خصوص در شرایطی که علائم حاد باشند یا عوارض ایجاد شده باشند، محتمل است. آمیبیاز مهاجم، اتوزینوفیلی ایجاد نمی‌کند. اگر آنمی وجود داشته باشد، معمولاً چند عاملی است. حتی در صورت وجود آبسه‌های کبدی بزرگ، سطح آنزیم‌های کبدی طبیعی یا اندکی افزایش یافته است. سطح آلکالین فسفاتاز اغلب بالا می‌رود و ممکن است برای ماه‌ها بالا بماند. افزایش سطح آمینوترانسفرازها مطرح‌کننده بیماری حاد یا عوارض است.

بررسی‌های رادیوگرافیک بررسی‌های رادیوگرافیک با باریوم در کولیت آمیبی حاد خطرناک هستند. آمبوماها معمولاً در ابتدا توسط باریوم انما شناسایی می‌شوند، ولی بیوپسی برای افتراق از کارسینوم ضروری است.

تکنیک‌های رادیوگرافی مثل سونوگرافی، CT و MRI، همگی برای تشخیص کیست هایپواکوی گرد یا بیضی کاربردی هستند. بیش از ۸۰٪ بیمارانی که بیش از ۱۰ روز علامت داشته‌اند، یک آبسه منفرد در لوب راست کبد دارند (شکل ۳-۲۲۳). حدود ۵۰٪ بیمارانی که کمتر از ۱۰ روز علامت‌دار بوده‌اند، آبسه‌های متعددی دارند. یافته‌های مرتبط با عوارض عبارتند از: آبسه‌ی بزرگ (بیش از ۱۰ cm) در بخش فوقانی لوب راست کبد، که ممکن است به فضای جنب پاره شود؛ ضایعات متعدد، که باید از آبسه‌های چرکی افتراق داده شود؛ و ضایعات لوب چپ کبد، که ممکن است به پریکارد پاره شود. از آنجا که ممکن است آبسه‌ها به آهستگی بهبود یابند و اندازه آن‌ها در بیمارانی که از نظر بالینی به درمان پاسخ داده‌اند، افزایش یابد، سونوگرافی‌های مکرر برای پیگیری ممکن است گیج‌کننده باشند. بهبود کامل آبسه کبدی طی ۶ ماه در دو سوم بیماران قابل انتظار است، ولی ۱۰٪ بیماران ممکن است برای یک سال ناهنجاری‌های مداوم داشته باشند.

تشخیص افتراقی تشخیص افتراقی آمیبیاز روده‌ای شامل اسهال‌های باکتریایی (فصل ۱۳۳) ناشی از کمپیلوباکتر (فصل ۱۶۷)؛ اشیرشیا کلی مهاجم روده‌ای (فصل ۱۶۱)؛ و گونه‌های

1- Entamoeba Hartmanni 2- Entamoeba Coli

3- Endolimax Nana

4- loop-mediated isothermal amplification

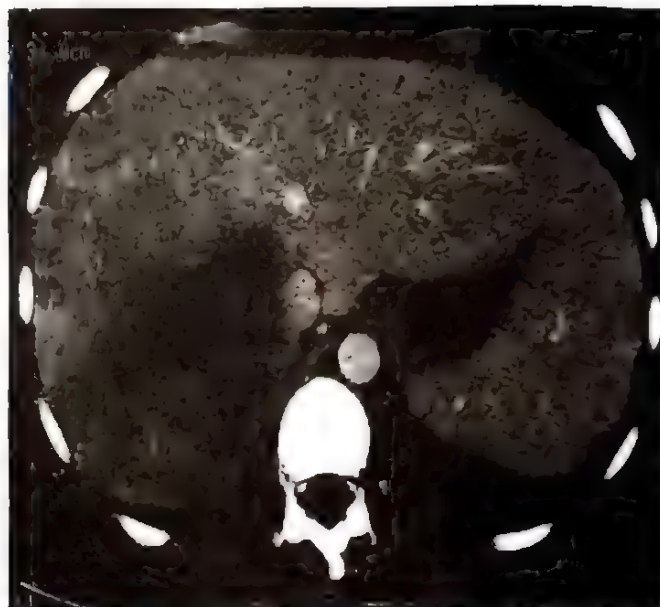
بیماری رودهای (جدول ۱-۲۲۳)

داروهای مورد استفاده در درمان آمیبیاز را می‌توان براساس محل اصلی عملکرد آن‌ها طبقه‌بندی کرد. آمیبیسیدهای مجرای^۱، جذب کمی دارند و در روده به غلظت‌های بالا می‌رسند، ولی فعالیت آن‌ها به کیست‌ها و تروفوزوئیت‌های نزدیک به مخاط محدود می‌شود. تنها دو داروی مجرای در ایالات متحده موجود است: یدوکیلنول و پاروموماسین. اندیکاسیون‌های استفاده از داروهای مجرای، شامل ریشه‌کنی کیست‌ها در بیماران مبتلا به کولیت یا آبسه کبدی و درمان ناقلین بدون علامت است. اکثر افراد بدون علامت که کیست دفع می‌کنند، توسط ۱. دیسپار کلونیزه شده‌اند، که به درمان اختصاصی نیاز ندارد. با این حال، درمان بیماران بدون علامت که کیست دفع می‌کنند معقول است، مگر آنکه کلونیزاسیون با ۱. دیسپار را بتوان به صورت قطعی با تست‌های اختصاصی شناسایی آنتی ژن اثبات کرد.

آمیبیسیدهای بافتی پس از تجویز خوراکی یا وریدی، در خون و بافت به غلظت‌های بالا می‌رسند. تولید ترکیبات نیتروایمیدازول (به خصوص مترونیدازول) پیشرفت بزرگی در درمان آمیبیاز مهاجم بود. بیماران مبتلا به کولیت آمیبی باید با مترونیدازول خوراکی یا داخل وریدی درمان شوند. عوارض جانبی شامل تهوع، استفراغ، ناراحتی شکمی، واکنش‌های شبه دی‌سولفیرام می‌باشد. تینیدازول یک ترکیب طولانی‌اثرتر ایمیدازول است که این دارو نیز مؤثر بوده و در آمریکا موجود است. تمام بیماران باید یک دوره کامل درمان با یک داروی مجرای نیز دریافت کنند، زیرا مترونیدازول کیست‌ها را ریشه‌کن نمی‌کند. مقاومت به مترونیدازول در آزمایشگاه دیده شده است ولی در گونه‌های جداسازی‌شده‌ی بالینی دیده نشده است. عود شایع نیست و احتمالاً نشان‌دهنده‌ی عفونت مجدد یا شکست در ریشه‌کنی آمیب‌ها از روده به علت دوز یا دوره‌ی ناکافی درمان است.

آبسه کبدی آمیبی

مترونیدازول داروی انتخابی برای آبسه آمیبی کبدی است. نیتروایمیدازول‌های طولانی‌اثرتر (تینیدازول و اورنیدازول) به



شکل ۲-۲۲۳ CT اسکن شکمی از یک آبسه آمیبی بزرگ در لوب راست کبد.

شیگلا (فصل ۱۶۶)، سالمونلا (فصل ۱۶۵) و ویبریو (فصل ۱۶۸) است. گرچه بیماران مبتلا به کولیت آمیبی معمولاً تب خفیف‌تری از سایر موارد و نیز مدفوع هم - مثبت با تعداد اندک نوتروفیل دارند، تشخیص صحیح نیازمند کشت باکتریایی، بررسی میکروسکوپی مدفوع و انجام تست‌های سرولوژی آمیب است. همانگونه که پیش از این اشاره شد باید در هر بیماری که تصور می‌شود بیماری التهابی روده دارد، آمیباز رد شود.

به علت تنوع علائم و نشانه‌ها، آبسه کبدی آمیبی می‌تواند به راحتی یا بیماری ریوی یا کیسه صفرا یا هر بیماری تب داری که نشانه‌های لوکالیزه اندکی دارد (نظیر مالاریا (فصل ۲۲۴) یا تب تیفوئید (فصل ۱۶۵)) اشتباه شود. این تشخیص باید در اعضای گروه‌های پرخطر که به تازگی به خارج از ایالات متحده سفر کرده‌اند (فصل ۱۲۴) و ساکنین مؤسسات، مدنظر باشد. زمانی که بررسی‌های رادیوگرافی، یک آبسه را در کبد شناسایی کنند، مهم‌ترین تشخیص افتراقی بین آبسه‌ی آمیبی و چرکی است. بیماران که آبسه چرکی دارند معمولاً مسن‌تر هستند و سابقه بیماری روده‌ای زمینه‌ای یا جراحی اخیر دارند. سرولوژی آمیب کمک‌کننده است، ولی ممکن است برای افتراق این دو بیماری نیاز به اسپیراسیون آبسه و رنگ‌آمیزی گرم و کشت وجود داشته باشد.

این انگل‌ها می‌توانند سبب عفونت‌های جدی CNS شوند که تقریباً همیشه کشنده هستند. آکانتاموبا و ننگریا در سراسر جهان وجود دارند و از انواع متنوعی از آب‌های شیرین و شور از جمله، دریاچه‌ها، شیرهای آب، چشمه‌های آب گرم، استخرها و دستگاه‌های تهویه هوا و گرمایش، و شبکه آب بیمارستانی و حتی ترشحات بینی کودکان سالم، جدا شده‌اند. ممکن است کیست‌دار شدن، این پروتوزوآ را از خشک شدن و محرومیت غذایی حفاظت کند. ماندگاری لژیونلا پنوموفیلا^۱ در منابع آب، ممکن است تا قسمتی مربوط به عفونت مزمن با آمیب‌های آزادزی، به خصوص آکانتاموبا باشد. مطالعات اخیر آزمایشگاهی نشان داده است که تعدادی از پاتوژن‌ها که می‌توانند در مقابل کشته شدن با واسطه‌ی فاگوزوم مقاومت کنند، ممکن است بتوانند در سیستم‌های آبی در آمیب آزاد - زی زنده بمانند. این پاتوژن‌ها عبارت‌اند از: سودوموناس آنروژنوزا، مایکوباکتریوم‌های غیر سل (هم‌گونه‌ی آهسته رشدکننده - مثلاً آنهایی که در کمپلکس مایکوباکتریوم آویوم وجود دارند، *M. kansasii* و *M. gordonae* - و هم‌گونه‌ی سریع رشدکننده - مثل *M. chelonae* و *M. abscessus*) و ویروس‌هایی مثل آدنوویروس و اکوویروس.

در مقابل، به نظر می‌رسد محیط آمیب آزاد - زی از جنس بالاموتیا خاک باشد. نمونه‌ای از خاک یک گلدان به عفونت کشنده‌ی یک کودک ارتباط داده شد. موارد ابتلا از تمام قاره‌ها به جز آفریقا گزارش شده‌اند، اما اکثر موارد از مناطق گرم و خشک جنوب غربی ایالات متحده و آمریکای لاتین هستند.

با تشخیص بهتر این پاتوژن‌ها، عوامل خطر اضافی مشخص شده‌اند. از سال ۲۰۱۰، پنج مورد عفونت ننگریا فولری در شمال آمریکا گزارش شده و به مواجهه با آب لوله‌کشی - که محیط اکولوژیک جدیدی را نشان می‌دهد - نسبت داده شده‌اند. از سال ۲۰۰۹، سه خوشه عفونت بالاموتیا ماندریلاریس با پیوند عضو نسبت داده شده است. گونه‌های آکانتاموبا سبب همه‌گیری‌های بزرگی از کراتیت میکروبی مرتبط با لنزهای تماسی شده‌اند.

■ عفونت‌های ننگریا

مننگوآنسفالیت آمیبی اولیه (PAM) یک عفونت فولمینانت CNS است که توسط آمیب آزادزی ننگریا فولری^۲ ایجاد

عنوان درمان‌های تک‌دوز در کشورهای در حال توسعه مؤثر بوده‌اند. با تشخیص زودهنگام و درمان، میزان مرگومیر در آبسه کبدی آمیبی بدون عارضه کمتر از ۱٪ است. شواهدی مبنی بر موثرتر بودن درمان ترکیبی با دو دارو از رژیم‌های تک‌دارویی وجود ندارد. مطالعات ساکنین آفریقای جنوبی مبتلا به آبسه‌های کبدی، نشان داد که ۷۲٪ بیمارانی که علائم روده‌ای نداشتند، مبتلا به عفونت روده‌ای با ۱. هستولیتیکا بودند؛ در نتیجه، تمام درمان‌ها باید شامل یک داروی مجرای برای ریشه‌کنی کیست‌ها و پیشگیری از انتقال بیشتر، باشد. عود آبسه کبدی آمیبی نادر است.

بیش از ۹۰٪ بیماران به طور چشمگیری به درمان با مترونیدازول پاسخ می‌دهند و درد و تب آن‌ها طی ۷۲ ساعت کاهش می‌یابد. اندیکاسیون‌های اسپیراسیون آبسه‌های کبدی عبارت‌اند از: ۱- نیاز به رد آبسه چرکی، به خصوص در بیمارانی که ضایعات متعدد دارند؛ ۲- عدم پاسخ بالینی طی ۳ تا ۵ روز؛ ۳- خطر پارگی قریب‌الوقوع؛ ۴- نیاز به پیشگیری از پارگی آبسه‌های لوب چپ به پریکارد. شواهدی وجود ندارد که نشان دهد اسپیراسیون حتی اسپیراسیون آبسه‌های بزرگ (تا ۱۰ cm) بهبود را سرعت می‌بخشد. ممکن است درناژ از طریق پوست حتی در صورتی که آبسه از قبل پاره شده باشد هم موفقیت‌آمیز باشد. جراحی باید برای موارد سوراخ شدن روده و پارگی به داخل پریکارد کنار گذاشته شود.

■ پیشگیری

عفونت آمیبی با خوردن غذا یا آب آلوده به کیست منتشر می‌شود. از آنجا که ناقلین بدون علامت روزانه تا ۱۵ میلیون کیست دفع می‌کنند، پیشگیری از عفونت نیازمند بهداشت مناسب و ریشه‌کنی ناقلین کیست است. در مناطق پرخطر، می‌توان با دوری از میوه‌ها و سبزیجات پوست نکنده و استفاده از آب بسته‌بندی، عفونت را به حداقل برساند. از آنجا که کیست‌ها به سطوحی از کلرین که به آسانی قابل دستیابی است، مقاوم‌اند، ضدعفونی کردن با ترکیبات ید^۱ (تتراگلیسین هیدروپریدید) توصیه می‌شود. هیچ گونه پروفیلاکسی مؤثری وجود ندارد.

عفونت با آمیب‌های آزادزی

■ اپیدمیولوژی

جنس‌های مختلفی از آمیب آزاد - زی وجود دارند اما پاتوژن‌های اصلی انسانی عبارتند از آکانتاموبا، ننگریا و بالاموتیا. همه‌ی

1- iodination

2- Legionella pneumophila

3- Negleria fowleri

اندیکاسیون	درمان
حمل بدون علامت	داروی مجرای: یدوکلینول (قرص های ۶۵۰ mg)، ۶۵۰ mg سه بار در روز برای ۲۰ روز؛ یا پارومومایسین (قرص ها ۲۵۰ mg)، ۵۰۰ mg سه بار در روز برای ۱۰ روز
کولیت حاد	مترونیدازول (قرص های ۲۵۰ تا ۵۰۰ میلی گرمی)، ۷۵۰ mg، خوراکی یا داخل وریدی، سه بار در روز، برای ۵ تا ۱۰ روز؛ یا تینیدازول، ۲۰۰ mg در روز، خوراکی، برای ۳ روز به علاوه
آبسه کبدی آمیبی	داروی مجرای مانند بالا مترونیدازول، ۷۵۰ mg، خوراکی یا داخل وریدی، برای ۵ تا ۱۰ روز؛ یا تینیدازول ۲۰۰ mg، خوراکی، یک بار؛ یا اورنیدازول ۸۰۰ mg، ۲۰۰ mg، خوراکی یک بار به علاوه
	دارویی مجرای مانند بالا

a در ایالات متحده در دسترس نیست.

بینی، ایجاد می شوند. پس از دوره کمون ۲ تا ۱۵ روزه، سردرد شدید، تب بالا، تهوع، استفراغ و مننژیسموس ایجاد می شود. فتوفوبی و فلج اعصاب جمجمه ای ۳، ۴ و ۶ شایع است. به دنبال آن ممکن است پیشرفت سریع به سمت تشنج و کوما رخ دهد. پیش آگهی به طور یکسان، ضعیف است؛ اکثر بیماران در طی یک هفته فوت می کنند.

تشخیص عفونت نگلریا باید در هر بیماری که مننژیت چرکی بدون شواهدی از باکتری در رنگ آمیزی گرم، آزمایش شناسایی آنتی ژن و کشت دارد، مدنظر باشد. سایر یافته های آزمایشگاهی مشابه یافته های مننژیت باکتریایی برق آسا است، که شامل افزایش فشار درون جمجمه ای، بالا رفتن شمارش سلول های سفید خونی (تا $20,000/mm^3$)، و افزایش غلظت پروتئین و کاهش سطح گلوکز در CSF می شود. تشخیص بر شناسایی تروفوزوئیت های متحرک در لام مرطوب از مایع نخاعی تازه، تکیه دارد. آنتی بادی ها علیه گونه های نگلریا در بزرگسالان سالم شناسایی شده است؛ بنابراین تست های سرولوژی در تشخیص عفونت حاد کاربرد ندارد. PCR تشخیصی و رنگ آمیزی هیستوشیمیایی بیوپسی از طریق CDC در دسترس است.

تعدادی از داروهای ضد میکروبی فعالیت ضد *N.fowleri* در محیط آزمایشگاه نشان می دهند اما پیش آگهی ضعیفی دارند. تعداد کمی از نجات یافتگان با ترکیبات متفاوت آمفوتریسین B، آزول ها، آزیترومایسین و ریفامپین درمان شده اند. داروی ضد

می شود. این انگل در آب گرم دریاچه ها و رودخانه ها زندگی می کند. در ایالات متحده، ۱۳۸ مورد PAM طی سال های ۱۹۶۲ تا ۲۰۱۵ گزارش شد. گرچه تعداد عفونت های گزارش شده ی سالانه ثابت مانده است (۸-۰)، تغییرات اخیر در اپیدمیولوژی PAM ایجاد نگرانی کرده است. در ۲۰۱۵-۲۰۱۰، ۲۴ مورد PAM گزارش و توسط CDC تأیید شد. در ۲۰۱۰ یک مورد PAM برای اولین بار از ایالت شمالی مینه سوتا گزارش شد و موارد دیگری از مینه سوتا، ایندیانا و کانزاس در ۲۰۱۱ و ۲۰۱۲ گزارش شد. با تغییر آب و هوا، مناطق دیگر ممکن است به علت دمای بالاتر در معرض خطر باشند. بقیه ی موارد ابتلا اکثراً از ایالت های جنوبی گزارش شد. ۶۳٪ موارد ابتلا، زنان بودند و میانگین سن بیماران ۱۱ سال بود (۴-۵۶ ساله). اکثریت بیماران (۱۹، یا ۷۹٪) در معرض آب دریاچه ها، مخازن، رودخانه ها، نهرا بیا و جوی ها قرار داشتند. ۵ مورد باقی مانده (۲۱٪) بینی شان را با آب شیر با استفاده از pot neti شسته بودند، در استخر حیاط خلوت بازی کرده بودند و در استخری با نگهداری نامناسب شنا کرده بودند.

PAM متعاقب آسپیراسیون آب آلوده به تروفوزوئیت یا کیست، یا استنشاق گردوغبار آلوده که منجر به تهاجم به ایلی تلیوم عصبی بویایی می شود، رخ می دهد. عفونت در میان کودکان یا جوانان سالم از جهات دیگر که اغلب سابقه شنا در دریاچه ها یا استخرهای آب گرم را ذکر می کنند، شایع است. بعضی موارد ندرتاً، در اثر استفاده از آب آلوده برای پاکسازی

انگل جدید miltefosine - یک ترکیب آلکیل فسفوکولین که برای درمان سرطان پستان و لیشمانیوز احشایی مورد استفاده قرار می‌گیرد - در محیط آزمایشگاه بر ضد نگلریا، آکانتاموبا و بالاموتیا فعال بوده و از طریق CDC موجود است. از سه بیماری که miltefosine را برای عفونت نگلریا دریافت کردند، یک بیمار کاملاً بهبود یافت، یک نفر زنده ماند اما دچار نقایص واضح عصبی شد و یک نفر مرد. از سال ۲۰۱۳، که miltefosine از طریق CDC در دسترس قرار گرفت، این دارو به دو بیمار بقایافته‌ی آمریکایی با PAM تجویز شد و نیز به سه (۳۳٪) از نه بیماری که در اثر PAM مردند داده شد (داده‌های منتشر نشده‌ی CDC). تشخیص زودهنگام، درمان ترکیبی سریع شامل miltefosine و مدیریت تهاجمی عوارض عصبی شامل هیپوترمی درمانی عوامل مهم در نتایج بهتر هستند. پزشکی که بیمارش ممکن است PAM داشته باشد، باید با اورژانس CDC با ۴۸۸۷۱۰۰ (۷۷۰) برای کمک در تشخیص با PCR و توصیه‌های درمانی (که ممکن است شامل miltefosine باشد) تماس بگیرد.

■ عفونت‌های آکانتاموبا

آنسفالیت گرانولوماتوز آمیبی عفونت با گونه‌های آکانتاموبا، سیر آهسته‌تری نسبت به عفونت نگلریا دارد و معمولاً در افرادی که به صورت مزمن دچار بیماری یا ناتوانی هستند، رخ می‌دهد. عوامل خطر عبارت‌اند از: اختلالات لنفوپرولیفراتیو، شیمی‌درمانی، درمان با گلوکوکورتیکوئید، لوپوس اریتماتوس و ایدز. عفونت معمولاً از یک کانون اولیه در سینوس‌ها، پوست یا ریه‌ها، از طریق خون به سیستم عصبی مرکزی (CNS) می‌رسد. در CNS شروع بیماری آهسته و تدریجی است و این سندرم اغلب یک ضایعه فضاگیر را تقلید می‌کند. ممکن است همراه با تغییر سطح هوشیاری، سردرد و سفتی گردن، یافته‌های کانونی نظیر فلج اعصاب مغزی، آتاکسی و همی‌پارزی هم دیده شود. اغلب، زخم‌های پوستی یا ندول‌های سخت حاوی آمیب، در مبتلایان به AIDS که به عفونت منتشر آکانتاموبا دچار شده‌اند، دیده می‌شود.

بررسی CSF از نظر تروفوزوئیت‌ها ممکن است به تشخیص کمک کند، ولی پونکسیون کم‌ری ممکن است به علت فشار افزایش یافته داخل جمجمه، ممنوع باشد. CT مکرراً ضایعات قشری و تحت قشری با تراکم کاهش یافته را نشان می‌دهد که با انفارکت‌های امبولیک هم‌خوانی دارد. در سایر بیماران، ضایعات

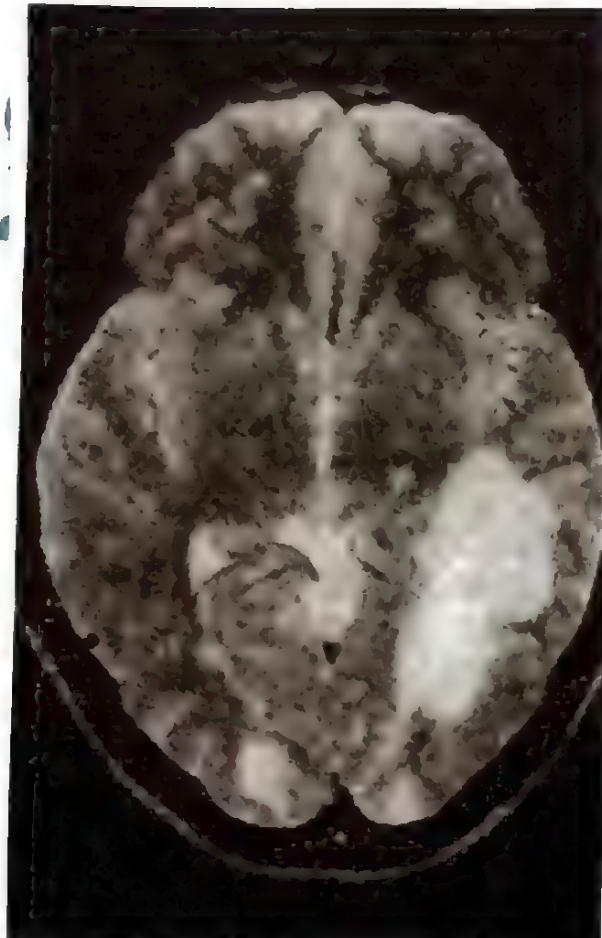
تقویت شده (enhancing) متعدد همراه با ادم، ممکن است ظاهر CT توکسوپلاسموز را تقلید کند (فصل ۲۲۸). اثبات وجود تروفوزوئیت‌ها و کیست‌های آکانتاموبا در لام مرطوب یا در نمونه‌های بیوپسی تشخیص را قطعی می‌کند. کشت در ظروف آگار بدون مواد مغذی و دارای اشیرشیا کلی نیز ممکن است کمک‌کننده باشد. آنتی‌سرم علامت‌گذاری شده با فلورسین برای تشخیص این پروتوزوا در نمونه‌های بیوپسی، از طریق CDC در دسترس است. به علت ضعیف بودن تشکیل گرانولوم در مبتلایان به AIDS، آنسفالیت گرانولوماتوز آمیبی در این افراد سیر شتاب یافته دارد (بقا تنها برای ۳ تا ۴۰ روز). داروهای آنتی‌میکروبیال مختلفی برای درمان عفونت آکانتاموبا استفاده شده‌اند، ولی میتلفوزین از CDC باید در ترکیب درمانی وارد شود.

کراتیت بروز کراتیت ناشی از آکانتاموبا در ۲۰ سال گذشته افزایش یافته است که بخشی از آن نتیجه افزایش تشخیص است. سابقاً عفونت‌ها با تروما به چشم و مواجهه با آب آلوده مرتبط بودند. در حال حاضر، اکثر عفونت‌ها با لنزهای تماسی با پوشیدن طولانی‌مدت‌تر، و در موارد نادر با عمل لایزیک^۱ ارتباط دارند. عوامل خطر عبارت‌اند از: استفاده از سالین خانگی، پوشیدن لنز هنگام شنا، ضدعفونی کردن ناکافی. از آنجا که لنزهای تماسی احتمالاً باعث ترومای میکروسکوپی می‌شوند، یافته‌های قرنیه‌ای اولیه ممکن است غیراختصاصی باشد. اولین علائم معمولاً شامل اشک‌ریزش و احساس وجود جسم خارجی همراه درد است. وقتی عفونت برقرار شود، پیشرفت سریع است. مشخصه بالینی، یک حلقه موازی مرکز و حلقوی است که نشان‌دهنده آبسه قرنیه است. متعاقباً ممکن است تهاجم عمیق‌تر به قرنیه و از دست رفتن بینایی رخ دهد.

تشخیص‌های افتراقی شامل عفونت‌های باکتریایی، مایکوباکتریایی و هرپسی است. ممکن است کیست‌های چندوجهی نامنظم آکانتاموبا (شکل ۴-۲۲۳) در خراش‌های قرنیه یا مواد بیوپسی قابل شناسایی باشد و تروفوزوئیت‌ها را می‌توان در محیط‌های خاص رشد داد. کیست‌ها به داروهای موجود مقاوم‌اند و نتیجه درمان طبی ناامیدکننده بوده است. برخی گزارشات پاسخ نسبی به قطره‌های چشمی پروپامیدین ایزتیونات را مطرح کرده‌اند. معمولاً عفونت‌های شدید، نیازمند کراتوپلاستی هستند.

1- Acanthamoeba

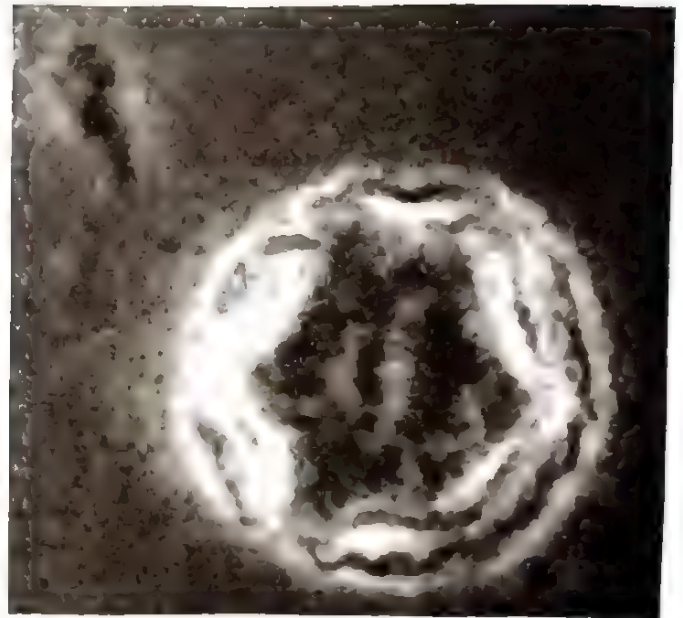
2- laser - assisted in situ keratomileusis (LASIK)



شکل ۵-۲۲۳ MRI مغز در متنگوانسفالیت آمیبی ناشی از بالاموتیا ماندربلایس. یک ضایعه بزرگ در لوب آهیانه‌ای - پس سری و سایر ضایعات کوچک دیده می‌شود.

پوستی ممکن است روی صورت، تنه یا اندام‌ها بروز کنند علاوه بر استنشاق خاک، تلقیح تروفوزوئیت‌ها یا کیست‌ها از آب راکد ممکن است از طریق زخم‌های باز یا غشاهای مخاطی رخ دهد. در بررسی CSF، پلئوسیتوز تک‌هسته‌ای یا نوتروفیلی، سطوح افزایش یافته پروتئین و غلظت طبیعی تا کاهش یافته گلوکز مشخص می‌شود. آمیا به ندرت از CSF جدا می‌شود. معمولاً ضایعات هاپیوندس متعدد در تصویربرداری‌ها دیده می‌شود (شکل ۵-۲۲۳). آنتی‌بادی‌های فلورسنت و سنجش PCR از طریق CDC در دسترس است.

۵ بیمار نجات یافته در ایالات متحده با انواعی از داروها درمان شده‌اند شامل پنتامیدین، فلویتوزین، سولفادiazین و ماکرولیدها. CDC توصیه می‌کند که میلتفوزین‌ها، همانند سایر



شکل ۴-۲۲۳ کیست دو دیواره‌ای آکانتاموبیا castellani که با میکروویکوپ فاز-کنتراست دیده می‌شود.

■ عفونت‌های بالاموتیا

بالاموتیا ماندربلایس^۱، یک آمیب آزادزی است که نخستین بار در سال ۱۹۸۶ به عنوان علت عفونت کشنده‌ای در میمون ماندربل در پارک حیوانات وحشی سن دیگو، کالیفرنیا شناسایی شد. انگل از گرد و خاک جدا شده و احتمالاً در محیط پراکندگی وسیعی دارد. این انگل عامل اتیولوژیک مهمی برای انسفالیت آمیبی گرانولوماتوز، ضایعات پوستی و عفونت‌های سینوسی در انسان‌ها است. عوامل خطر بالقوه برای انسفالیت آمیبی گرانولوماتوز که توسط پروژه‌ی انسفالیت کالیفرنیا شناسایی شده‌اند عبارت‌اند از: سن پایین، ضعف سیستم ایمنی و نژاد هیسپانیک. احتمالاً عفونت با مواجهه‌ی پوستی یا مخاطی شروع می‌شود و سپس از طریق خون به مغز و دیگر ارگان‌ها منتشر می‌شود - الگوی که خطر انتقال از طریق پیوند عضو را توضیح می‌دهد. در ۲۰۱۰-۲۰۰۹، دو خوشه عفونت *B. mandrillaris* که از طریق پیوند عضو منتقل شده بودند، با تشخیص بیماری شدید غیرمنتظره در چند گیرنده از یک دهنده و پس از دوره‌ی انکوباسیون ۲۴-۱۷ روز شناسایی شدند.

بالاموتیا اغلب افرادی با سیستم ایمنی سالم را درگیر می‌کند که در آنها سیر بیماری معمولاً تحت حاد است به همراه نشانه‌های عصبی کانونی، تب، تشنج، و سردرد، که طی یک هفته تا چند ماه پس از شروع منجر به مرگ می‌شود. ضایعات

آمییب‌های آزادی، برای این ارگانیسم هم به کار رود. تشخیص‌های افتراقی شامل توبرکلوما (فصل ۱۷۸) و سل عصبی (فصل ۲۳۵) می‌شود.

■ برای مطالعه بیشتر

BURGESS SL et al: Gut microbiome communication with bone marrow regulates susceptibility to amebiasis. J Clin Invest 130:4019, 2020.

DEBNATH A et al: A high-throughput drug screen for *Entamoeba histolytica* identifies a new lead and target. Nat Med 18:956, 2012.

GILCHRIST CA et al: Role of the gut microbiota of children in diarrhea due to the protozoan parasite *Entamoeba histolytica*. J Infect Dis 1579:213, 2016.

NGOBENI R et al: *Entamoeba* species in South Africa: Correlations with the host microbiome, parasite burdens, and first description of *Entamoeba bangladeshi* outside of Asia. J Infect Dis 216:1592, 2017.

SHIRLEY DAT et al: A review of the global burden, new diagnostics, and current therapeutics for amebiasis. Open Forum Infect Dis 1:5, 2018.

WOJCIK GL et al: Genome-wide association study reveals genetic link between diarrhea-associated *Entamoeba histolytica* infection and inflammatory bowel disease. mBio 9:e01668, 2018.

Free-Living Amebae

BELLINI NK et al: The therapeutic strategies against *Naegleria fowleri*. Exp Parasitol 187:1, 2018.

CAPEWELL LG et al: Diagnosis, clinical course, and treatment of primary amoebic meningoencephalitis in the United States. J Pediatr Infect Dis Soc 4:e68, 2015.

FARNON EC et al: Transmission of *Balamuthia mandrillaris* by organ transplantation. Clin Infect Dis 63:878, 2016.



۲۲۴ مالاریا

Nicholas J. White, Elizabeth A. Ashley

بشریت سه دشمن بزرگ دارد: تب، فحطی و جنگ؛ که

بزرگترین و دهشتناک‌ترین اینها «تب» است.

ویلیام اوسلر، ۱۸۹۶

مالاریا یک بیماری تک‌یاخته‌ای است که توسط نیش پشه‌های ماده آنوفل آلوده منتقل می‌شود. این بیماری مهم‌ترین بیماری انگلی در انسان‌ها است که در ۸۷ کشور جهان با جمعیت سه میلیارد نفر منتقل می‌شود. در ۲۰۱۹ تخمین زده شد که ۲۲۹ میلیون مورد و ۴۰۹۰۰۰ مرگ (یعنی حدود ۱۱۰۰ مرگ در هر روز) رخ داده است. میزان مرگ و میر به طور قابل توجهی بین سال‌های ۲۰۰۰ و ۲۰۱۵ کاهش یافته است که علت آن برنامه‌های کنترلی بسیار مؤثر در چندین کشور بوده است ولی از آن زمان تاکنون، پیشرفت حفظ شده و تعداد موارد جهانی تخمینی به طور یکنواخت افزایش یافته است. بیش‌تر از ۵۰ سال قبل مالاریا از ایالات متحده، کانادا، اروپا و روسیه حذف شده است، ولی بین ۱۹۷۰ و ۲۰۰۰ شیوع آن در بسیاری از مناطق گرمسیری افزایش یافته است. در پاسخ به این افزایش سرمایه‌گذاری اساسی با هدف افزایش دسترسی به تشخیص دقیق، درمان‌های مؤثر و توری‌های حشره‌کش انجام شده است. تعداد افزایش‌یافته‌ای از کشورها که انتقال پایین مالاریا را داشتند، در حال حاضر حذف مالاریا را هدف قرار داده‌اند. افزایش مقاومت به داروهای ضد مالاریایی و حشره‌کش‌ها این هدف جاه‌طلبانه را تهدید می‌کند.

امروزه مالاریا، همانند قرون گذشته به صورت بار بزرگی برای کشورهای مناطق گرمسیری، تهدیدی برای کشورهای غیراندمیک و خطری برای مسافران، باقی مانده است.

اتیولوژی و بیماری‌زایی

شش گونه از جنس پلاسمودیوم (*Plasmodium*) عامل نزدیک به تمامی موارد عفونت‌های مالاریای انسانی هستند، که عبارت‌اند از: پلاسمودیوم فالسیپاروم (*P.falciparum*) پلاسمودیوم ویواکس (*P.vivax*)، دو گونه یکسان از نظر مورفولوژی و توزیع جغرافیایی از پلاسمودیوم اوال (*P.ovale*) (*P.wallikeri* و *P.curtisi*)، پلاسمودیوم مالاریه (*P.malariae*) و در آسیای جنوب شرقی، انگل‌ها مالاریای میمون *P. knowlesi* (جدول ۱-۲۲۴). گاهی انسان‌ها نیز با انگل‌های میمون یعنی *P.simum* (امریکای جنوبی) و *P.cynomolgi* (آسیای جنوب شرقی) آلوده می‌شوند. در حالی که تقریباً تمام موارد مرگ و میر به‌دنبال عفونت با مالاریای فالسیپاروم ایجاد می‌شود،

آفریقای غربی و همچنین کسانی که اصل و نسبشان به این منطقه برمی‌گردد، دارای فنوتیپ FyFy (دافی منفی) هستند، لذا این افراد در برابر مالاریای ناشی از پلاسمودیوم ویواکس مقاوم‌اند. P.Knowlesi نیز ترجیحاً به RBCهای انسانی دافی مثبت تهاجم می‌کند. طی ساعات اولیه تکامل انگل در گلبول‌های قرمز، اشکال کوچک «حلقه‌مانند» گونه‌های مختلف مالاریا در زیر میکروسکوپ نوری شبیه یکدیگر به نظر می‌رسند. با بزرگ شدن تروفوزوئیت‌ها، ویژگی‌های اختصاصی هر گونه آشکار می‌شوند، پیگمان‌های مالاریا (هموزوئین) قابل مشاهده می‌شوند و انگل شکل نامنظم یا آمیبی شکل به خود می‌گیرد. پس از پایان چرخه زندگی داخل گلبولی انگل تقریباً دوسوم هموگلوبین RBC را مصرف کرده و آنقدر رشد می‌کند تا اکثر فضای سلول را اشغال کند. انگل در این مرحله شیزونت نام دارد. سپس چندین تقسیم هسته‌ای رخ داده (شیزوگونی یا مروگونی) و با پاره شدن گلبول قرمز بین ۶ تا ۳۰ مروزوئیت دختر آزاد می‌شوند که هر کدام قادرند به یک گلبول قرمز جدید حمله کرده و چرخه را تکرار کنند. بیماری مالاریا در انسان ناشی از اثرات مستقیم تهاجم به گلبول قرمز و تخریب آن توسط انگل غیرجنسی و همچنین واکنش میزبان است. بعضی از انگل‌های مرحله خونی، به اشکال جنسی (گامتوسیت‌ها) که عمر طولانی داشته و از نظر مورفولوژیکی مشخص می‌باشند، تبدیل می‌شوند. گامتوسیت‌ها می‌توانند مالاریا را منتقل کنند. در مالاریای فالسیپاروم، یک تأخیر به اندازه چند دوره غیرجنسی، پیش از این تغییر به گامتوسیت‌زایی وجود دارد. گامتوسیت‌های ماده ۴ برابر بیش‌تر از نرها هستند.

بعد از بلعیده شدن در خون تغذیه شده توسط گزش پشه آنوفل ماده، گامتوسیت نر متورم شده و سریعاً به هشت گامت نر متحرک تقسیم می‌شود. این موارد به گامتوسیت‌های ماده متصل می‌شوند و تحت دو دور تقسیم جنسی (میوز) قرار می‌گیرند تا زیگوت را در میان روده حشره تشکیل دهند. این تخم تکامل پیدا کرده و به یک اووکینت (ookinete) تبدیل می‌شود. اووکینت دیواره روده پشه را سوراخ کرده و در آنجا کیست‌دار می‌شود. اووسیست (oocyst) حاصل با تقسیمات غیرجنسی رشد می‌کند و با پاره شدن آن اسپروزوئیت‌های متحرک بسیاری آزاد می‌شوند، که این اسپروزوئیت‌ها در همولف به غده بزاقی پشه مهاجرت کرده و در آنجا جهت تلقیح به فرد دیگر در جریان تغذیه بعدی پشه، منتظر می‌مانند.

P. knowlesi و پلاسمودیوم ویواکس نیز می‌توانند بیماری شدید ایجاد کنند. عفونت انسانی زمانی آغاز می‌شود که یک پشه‌ی آنوفل ماده هنگام مکیدن خون انسان، اسپروزوئیت‌های پلاسمودیوم را از طریق غده بزاقی خود تلقیح می‌کند (شکل ۱-۲۲۴). این اشکال میکروسکوپی و متحرک انگل مالاریا (اسپروزوئیت‌ها) توسط جریان خون به سرعت به کبد منتقل شده و در آنجا به سلول‌های پارانشیمی کبد حمله کرده و یک چرخه تولیدمثل غیرجنسی را آغاز می‌کنند. توسط این پروسه تکثیری (که شیزوگونی داخل کبدی یا پره‌اریتروسیستی نامیده می‌شود)، یک اسپروزوئیت منفرد می‌تواند از ۱۰ هزار تا بیش از ۳۰ هزار مروزوئیت دختر تولید کند. در نهایت این اندک سلول‌های متورم کبدی پاره شده و مروزوئیت‌های متحرک را به درون جریان خون آزاد می‌کند؛ سپس این مروزوئیت‌ها به گلبول‌های قرمز خون (RBCs) حمله کرده تا تروفوزوئیت شوند و در افراد غیرایمن هر ۴۸ ساعت (در مورد *P. knowlesi* هر ۲۴ ساعت و در مورد پلاسمودیوم مالاریه هر ۷۲ ساعت) ۲۰-۶۰ برابر می‌شوند. زمانی که تعداد انگل‌ها به حدود ۵۰ عدد در هر میکرولیتر خون برسد (در کل حدود ۱۰۰ میلیون انگل در خون یک فرد بالغ)، مرحله علامت‌دار عفونت آغاز می‌شود. در عفونت‌های ناشی از پلاسمودیوم ویواکس و پلاسمودیوم اووال، قسمتی از اشکال داخل کبدی انگل بلافاصله تقسیم نمی‌شوند، بلکه برای ۲ هفته تا یک سال و بیشتر پیش از شروع تکثیر، به صورت نهفته باقی می‌مانند. این اشکال نهفته که هیپنوزوئیت (hypnozoite) نامیده می‌شوند، عامل بازگشت مجدد عفونت هستند. بازگشت مجدد مشخصه عفونت با این گونه‌های مالاریا است.

اتصال مروزوئیت‌ها به گلبول‌های قرمز با واسطه‌ی یک تعامل پیچیده با چندین لیگاند متصل شونده مختلف و گیرنده‌های سطحی مخصوص اریتروسیت میانجی‌گری می‌شود. مروزوئیت‌های *P. فالسیپاروم* از طریق آنتی‌ژن اتصال *۱۷۵* اریتروسیت به گلیکوفورین *A* و از طریق *EBL140* به گلیکوفورین *C* متصل می‌گردند. سایر گلیکوفورین‌ها (*B* و *D*) نیز مشارکت می‌کنند.

پروتئین متصل شونده به رتیکولوسیت هومولوگ *۵* (*PIR5*) مروزوئیت نقش حیاتی در اتصال به پایه سلول قرمز (*EMMPRIN*, *CD147*) ایفا می‌کند. *P. ویواکس* به گیرنده‌های اریتروسیت‌های در حال تکامل متصل می‌شود. آنتی‌ژن گروه خونی دافی (*Fy_a* یا *Fy_b*) نقش مهمی در تهاجم دارند. اکثر مردم

جدول ۱-۲۲۴. مشخصات گونه‌های پلاسمودیوم در عفونت‌های انسانی

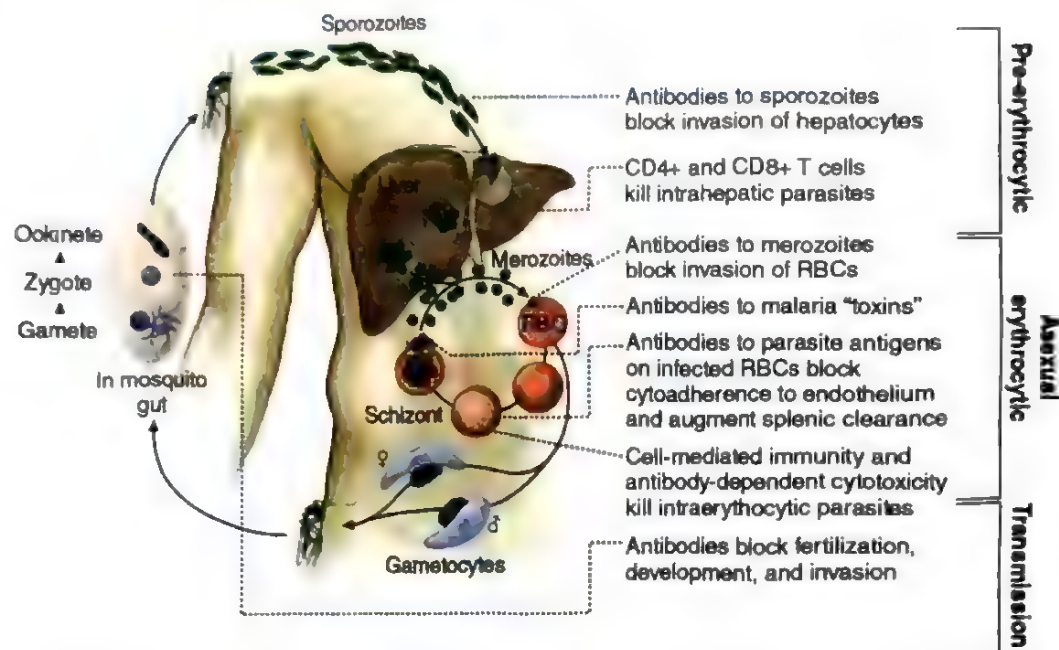
یافته‌های مربوط به هرگونه					
ویژگی‌ها	پ. فالسیپاروم	پ. ویواکس	پ. اوال ^a	پ. مالاریه	P. Knowlesi
طول دوره داخل کبدی (به روز)	۵/۵	۸	۹	۱۵	۵/۵
تعداد	۳۰۰۰۰	۱۰۰۰۰	۱۵۰۰۰	۱۵۰۰۰	۲۰/۰۰۰
مرور و نیت‌های آزاد شده از هر سلول کبدی مبتلا					
طول مدت تقریبی چرخه اریتروسیتی (به ساعت)	۴۸	۴۸	۵۰	۷۲	۲۴
ارجحیت گلبول قرمز	گلبول‌های جوان (ولی می‌تواند گلبول‌های قرمز در تمام سن‌ها را آلوده کند)	رتیکولوسیت‌ها و گلبول‌های قرمز تا دو هفتگی	رتیکولوسیت‌ها	گلبول‌های بالغ‌تر	سلول‌های جوان‌تر
مورفولوژی	معمولاً فقط اشکال حلقه‌ای دیده شود؛ گامتوسیت‌های موزی شکل	اجسام حلقه‌ای بزرگ و نامنظم و تروفوزوئیت‌ها؛ اریتروسیت‌های بزرگ؛ نقاط شافتر	گلبول‌های قرمز آلوده بزرگ و بیضی شکل با انتهای پرزدار؛ نقاط شافتر	اشکال نواری یا مستطیلی شکل تروفوزوئیت شایع است	مشابه پ. فالسیپاروم (تروفوزوئیت‌های زودرس) یا پ. مالاریه (تروفوزوئیت‌های دیررس، شامل اشکال نواری)
رنگ پیگمان توانایی ایجاد عود	سیاه خیر	زرد - قهوه‌ای بله	قهوه‌ای تیره بله	قهوه‌ای - سیاه خیر	قهوه‌ای تیره خیر

a. مطالعات ژنومی نشان دادند که P. اوال دو گونه هم منطقه دارد: P. ovale curtisi و P. ovale wallikeri که از نظر مورفولوژی بسیار شبیه هستند ولی ممکن است دوره‌های کمون و نهفتگی متفاوت داشته باشند.

اپیدمیولوژی

اقیانوسیه تقریباً برابر است. پلاسمودیوم مالاریه در بیشتر مناطق اندمیک، خصوصاً در سراسر آفریقای تحت صحرا یافت می‌شود، ولی نسبت به دو گونه قبلی شیوع کمتری دارد. پلاسمودیوم اوال در خارج از آفریقا نسبتاً غیرشایع است و در مناطقی که یافت می‌شود، کمتر از ۱٪ موارد را تشکیل می‌دهد. بیماران مبتلا به گونه P. knowlesi در جزیره Borneo و به

مالاریا در بسیاری از مناطق گرمسیری جهان رخ می‌دهد (شکل ۲-۲۳۴). در آفریقا، گینه نو و هیسپانیولا (جمهوری دمینیکن و هائیتی)، پلاسمودیوم فالسیپاروم غالب است؛ در آمریکای مرکزی، و جنوبی و آسیای جنوب شرقی پلاسمودیوم ویواکس شایع‌تر است. شیوع این دو گونه مالاریا در شبه قاره هند، و



شکل ۱-۲۲۴
چرخه
انتقال مالاریا از
پشه به انسان و

اهداف ایمنی. در عفونت‌های P. ویواکس و P. اوال برخی پارازیت‌های مرحله کبدی، خاموش باقی می‌مانند (هیپنوزوئیت)، و هفته‌ها یا ماه‌ها بعد بیدار شده و باعث عود می‌شوند.

Red Blood Cell = RBC

پیشرفت معیارهای کنترلی و گسترش شهرنشینی، شرایط محیطی کمتر باعث انتقال مالاریا می‌شوند و تمامی گروه‌های سنی ممکن است ایمنی محافظتی را از دست بدهند و مستعد به بیماری شوند. وضعیتی که در آن عفونت‌های پایدار، متعدد در تمام طول سال رخ می‌دهند، انتقال پایدار نامیده می‌شود. در مناطقی که انتقال کم، نامنظم یا محلی است، ایمنی کاملاً محافظت‌کننده حاصل نشده و ممکن است بیماری علامت‌دار در تمام سنین رخ دهد. این وضعیت معمولاً در مناطق هیپواندیمیک وجود داشته و انتقال ناپایدار نامیده می‌شود. حتی در مناطق دارای انتقال پایدار، غالباً بروز بیماری علامت‌دار با افزایش تولید مثل پشه و انتقال در فصل بارانی افزایش می‌یابد. در بعضی مناطق، خصوصاً مناطق دارای انتقال ناپایدار مثل شمال هند (منطقه پنجاب)، شاخ آفریقا، رواندا، بروندي، آفریقای جنوبی و ماداگاسکار، مالاریا مانند یک بیماری اندمیک رفتار می‌کند. یک اپیدمی هنگامی رخ می‌دهد که تغییراتی در شرایط محیطی، اقتصادی یا اجتماعی [مثل باران‌های شدید پس از خشکسالی یا مهاجرت (معمولاً پناهندگان و کارگران) از یک ناحیه بدون مالاریا به یک ناحیه با انتقال بالا] در کنار عدم سرمایه‌گذاری در برنامه‌های ملی یا شکست در کنترل و پیشگیری از مالاریا به علت جنگ یا اغتشاشات مدنی رخ دهد. بحران اخیر اجتماعی اقتصادی و سیاسی در ونزوئلا منجر به تجدید فعالیت مالاریا

میزان کمتر در مناطقی از آسیای جنوب شرقی جایی که میزبان‌های اصلی (میمون‌های دم بلند و دم - خوک) هستند، یافت شده‌اند.

اپیدمیولوژی مالاریا پیچیده بوده و حتی ممکن است در مناطق جغرافیایی نسبتاً کوچک نیز به طور قابل توجهی متغیر باشد به طور سنتی، اندمیک بودن مالاریا براساس میزان پارازیتمی قابل تشخیص از راه میکروسکوپ یا میزان طحال قابل لمس در کودکان ۲ تا ۹ ساله، به صورت هیپواندیمیک (کمتر از ۱۰٪)، مزواندیمیک (بین ۱۱ تا ۵۰٪)، هیپراندمیک (بین ۵۱ تا ۷۵٪) و هولواندیمیک (بیش از ۷۵٪) تعریف شده است. در مناطق هولواندیمیک و هیپراندمیک (مثل نواحی گرمسیری مشخصی از آفریقا یا نواحی ساحلی گینه‌نو) که انتقال شدید پلاسمودیوم فالسیپاروم وجود دارد، ممکن است مردم یک یا بیش از یک گزش توسط پشه آلوده را در هفته متحمل شوند و مکرراً در طول زندگی خود آلوده می‌شوند. در چنین شرایطی میزان مرگ‌ومیر و عوارض ناشی از مالاریا در دوران کودکی بسیار قابل ملاحظه است. همچنین در این مناطق ایمنی علیه بیماری به دنبال عفونت‌های علامت‌دار مکرر در کودکی به سختی ایجاد شده اما اگر کودک زنده بماند، عفونت‌ها به احتمال فزاینده‌ای بدون علامت می‌شوند. این کودکان بزرگتر و بزرگسالان بدون علامت منبع اصلی انتقال مالاریا هستند. با

شکل

۲-۲۲۴ کشورهای
اندمیک از نظر مالاریا
گونه‌های پلاسمودیوم
۱- شایع را نشان می‌دهد.
پلاسمودیوم ویواکس در
شاخ آفریقا و در موریثانی
شایع است ولی در سایر
مناطق قاره نسبتاً
غیر معمول است.

عقونتهای
۱۰۰:۱

Predominant species
circulating
■ *P. falciparum*
■ *P. knowlesi*
■ *P. vivax*
■ *P. falciparum* + *P. vivax*



گردید. اپیدمی‌ها معمولاً
موجب مرگومیر قابل
توجهی در تمام گروه‌های

حشره‌شناختی - تعداد گزش‌های پشه‌های اسپروژوئیت مثبت در
هر شخص در هر سال - رایج‌ترین معیار اندازه‌گیری میزان انتقال
مالاریا است. این میزان از کمتر از ۱ در بعضی مناطق آمریکای
لاتین و آسیای جنوب شرقی تا بیش از ۳۰۰ در قسمت‌هایی از
مناطق گرمسیری آفریقا متغیر است.

پاتوفیزیولوژی

■ تغییرات اریتروسیت

بعد از تهاجم به اریتروسیت، انگل مالاریای در حال رشد، به طور
پیشرونده‌ای پروتئین‌های داخل سلولی، به ویژه هموگلوبین را
مصرف و تخریب می‌کند. مولکول هم که به طور بالقوه سمی
است با واسطه لیپید به هموزوئین (پیگمان مالاریا) که از نظر
بیولوژیک خنثی است، کریستالیزه می‌شود. انگل باعث تغییراتی
در غشای RBC می‌شود، به این صورت که خواص انتقالی آن را
تغییر می‌دهد، موجب نمایان‌سازی آنتی‌ژن‌های سطحی مخفی^۱
می‌شود، و پروتئین‌های جدید مشتق از انگل در سطح غشا قرار
داده می‌شوند. شکل گلبول قرمز نامنظم‌تر شده و آنتی‌ژنیک‌تر و
تغییر شکل‌ناپذیر می‌شود.

در عفونت‌های پ. فالسیپاروم تا ۱۵-۱۲ ساعت پس از
تهاجم به سلول، برآمدگی‌هایی در سطح غشای اریتروسیت‌ها
ظاهر می‌شود. در این 'برآمدگی‌ها' پروتئین‌های چسبنده غشای

سنی می‌شود. شاخص‌های اصلی اپیدمیولوژی مالاریا
عبارت‌اند از: تعداد (تراکم)، عادات گزش انسان و طول زندگی
پشه آنوفل ناقل. بیش از ۱۰۰ نوع از بالغ بر ۴۰۰ گونه پشه آنوفل
می‌توانند مالاریا را منتقل کنند؛ میزان مؤثر بودن حدود ۴۰ گونه
شایع از این پشه‌ها به عنوان ناقل مالاریا بسیار متغیر است. به
طور اختصاصی‌تر، انتقال مالاریا با تراکم (تعداد) ناقل، مجذور
تعداد گزش انسان در روز به ازای هر پشه و توان دهم احتمال
بقای پشه به مدت یک روز، رابطه مستقیم دارد. در انتقال
مالاریا، طول عمر پشه بسیار مهم است، زیرا قسمتی از چرخه
زندگی انگل که در بدن پشه انجام می‌شود - از خوردن گامتوسیت
تا تلقیح بعدی (اسپوروگونی) - بسته به دمای محیط، بین ۸ تا ۳۰
روز طول می‌کشد؛ بنابراین برای اینکه پشه بتواند مالاریا را
انتقال دهد باید بیش از ۷ روز زنده بماند. اسپوروگونی در دماهای
پایین‌تر کامل نمی‌شود (کمتر از ۱۶°C (۶۰/۸ F) برای *P. vivax*
و کمتر از ۲۱°C (۶۹/۸ F) درجه برای *P. falciparum*)؛ پس
انتقال در دماهای زیر این درجات یا ارتفاع بالا اتفاق نمی‌افتد،
هرچند همه‌گیری‌های مالاریا و انتقال آن در مناطق مرتفع
آفریقای شرقی با بیش از ۱۵۰۰ متر ارتفاع، که قبلاً عاری از
ناقلین بوده‌اند، نیز اتفاق افتاده است. مؤثرترین پشه‌های ناقل
مالاریا، پشه‌هایی هستند که مانند گونه‌های آنوفل گامبیا
(*A. gambiae*) در آفریقا، عمر طولانی دارند، در آب‌وهوای
گرمسیری به تعداد زیاد وجود دارند، به سرعت تولیدمثل می‌کنند
و گزش انسان را به گزش حیوانات ترجیح می‌دهند. میزان تلقیح

به عفونت مالاریا پاسخ می‌دهد. عملکردهای پاکسازی تصفیه‌ای و ایمنولوژیک طحال در مالاریا تقویت شده و حذف گلبول‌های قرمز آلوده و غیرآلوده سرعت می‌گیرد. طحال قادر است که انگل‌های حلقه‌ای شکل آسیب دیده را از درون سلول قرمز حذف کند (که پروسه‌ی "pitting" نام دارد) و اریتروسیت را که زمانی آلوده بود به گردش بازگرداند. دوره بقای این اریتروسیت کوتاه می‌شود. سلول‌های آلوده‌ای که از تصفیه طحالی فرار می‌کنند، هنگامی که شیزونت پاره می‌شود از بین می‌روند. موادی که در اثر پاره شدن شیزونت آزاد می‌شوند موجب فعال شدن ماکروفاژ / مونوسیت و آزاد شدن سیتوکین‌های پیش التهابی (proinflammatory) می‌شوند که سبب ایجاد تب و ظهور سایر اثرات پاتولوژیک می‌شوند. دمای 40°C یا بالاتر به انگل‌های بالغ آسیب می‌رساند. در عفونت‌های درمان نشده، اثر چنین دمایی عبارت است از همگام‌سازی سیکل انگلی و متعاقباً ایجاد تب و لرزهای منظم که به شناسایی مالاریاهای مختلف کمک می‌کند. امروزه این الگوی منظم تب (روزانه^۱؛ سه به یک^۲، هر دو روز یک بار؛ چهار به یک^۳، هر ۳ روز یک بار) به ندرت دیده می‌شود چون بیماران درمان ضد مالاریای سریع و مؤثر را دریافت می‌کنند.

انتشار جغرافیایی آنمی داسی‌شکل، هموگلوبین C و E، اوالوسیتوز ارثی، تالاسمی‌ها و کمبود G6PD بسیار شبیه انتشار جغرافیایی مالاریای فالسیپاروم قبل از انجام برنامه‌های کنترل است. این تشابه حاکی از آن است که این بیماری‌های ژنتیکی باعث کاهش مرگ‌ومیر مالاریای فالسیپاروم می‌شوند. برای مثال در هتروزیگوت‌های HbA/S (صفت سلول داسی) خطر مرگ ناشی از مالاریای فالسیپاروم شدید به اندازه شش برابر کاهش می‌یابد و متقابلاً از عفونت‌های باکتریایی که مالاریا را دچار عارضه می‌کنند محافظت می‌شوند. RBCهای حامل هموگلوبین S رشد انگل در فشارهای پایین اکسیژن را مختل می‌کنند، و در RBCهای آلوده به پ. فالسیپاروم، که حامل هموگلوبین‌های S یا C است، چسبندگی سلولی کاهش یافته به دلیل کاهش بروز سطحی مولکول چسبنده PfEMP1 دیده می‌شود. در هتروزیگوت‌های HbA/E با زیاد شدن تراکم انگل‌ها، تکثیر انگل کاهش می‌یابد. در ملانزی (Melanesia) کودکان مبتلا به آلفا تالاسمی، در اولین سال‌های زندگی بیشتر به مالاریا مبتلا می‌شوند (هم و یواکس و هم فالسیپاروم) و به نظر می‌آید این

اریتروسیت اختصاصی سویه، با وزن مولکولی بالا و از نظر آنتی‌ژنیک متفاوتی وجود دارد (PfEMP1) که واسطه اتصال به گیرنده‌های اندوتلیوم سیاهرگی و مویرگی است، این رویداد را چسبندگی سلولی^۱ می‌گویند. چندین گیرنده عروقی شناسایی شده‌اند که از آن میان، مولکول چسبندگی بین سلولی ۱ و گیرنده پروتئین اندوتلیال C، مهمترین در مغز، کندرویتین سولفات B مهمترین در جفت، و CD36 که به RBCهای دارای پارازیت متصل می‌شود مهمترین در اغلب اعضای دیگر است. بدین ترتیب اریتروسیت‌های حاوی پارازیت‌های بالغ‌تر به داخل مویرگ‌ها و ونول‌ها می‌چسبند و در نهایت انسداد ایجاد می‌کنند. این اریتروسیت‌های آلوده ممکن است به گلبول‌های قرمز سالم یا آلوده دیگر نیز بچسبند و به ترتیب ایجاد روزت (rosette) یا آگلوتیناسیون کنند. فرآیندهای چسبندگی سلولی و تشکیل روزت و آگلوتیناسیون در پاتوژن مالاریای فالسیپاروم نقش محوری دارند. این فرآیندها به تجمع گلبول‌های قرمز آلوده در اعضای حیاتی (به خصوص مغز) منجر می‌شوند و جریان گردش خون عروق میکروسکوپی و متابولیسم عضو را مختل می‌کنند. این انگل‌های جدا افتاده، دور از دسترس مکانیسم‌های دفاعی مهم میزبان یعنی تصفیه و فیلتراسیون طحالی به رشد خود ادامه می‌دهند. در نتیجه در مالاریای فالسیپاروم فقط اشکال جوان حلقوی از انگل غیرجنسی در خون محیطی دیده می‌شوند و سطح انگل‌ها در خون محیطی در واقع از تعداد واقعی انگل‌ها در کل بدن کمتر است. در مالاریای شدید، تغییر شکل‌پذیری اریتروسیت‌های غیرعفونی هم کم می‌شود و عبور آنها را از مویرگ‌ها و ونول‌های نسبتاً بسته دشوار ساخته و طول عمر سلول‌های قرمز را می‌کاهد.

در سایر مالاریاهای انسانی، تجمع انگل در اعضا رخ نداده و همه مراحل تکاملی انگل در گسترده‌های خون محیطی مشخص هستند. در حالیکه پ. ویواکس، پ. اوال تمایل خاصی به گلبول‌های جوان و پ. مالاریه به سلول‌های پیر دارند و به ندرت موجب پارازیمی بیش از ۲٪ می‌شوند. پ. فالسیپاروم می‌تواند به گلبول‌های قرمز در تمام سنین حمله کرده و می‌تواند با سطح بسیار بالایی از پارازیمی مرتبط باشد. تراکم بالای پارازیت به طور خطرناک ممکن است در عفونت‌های P. Knowlesi نیز رخ دهد، با افزایش سریع در نتیجه چرخه زندگی غیرجنسی کوتاه‌تر (۲۴ ساعت).

■ پاسخ میزبان

در ابتدا میزبان با فعال کردن مکانیسم‌های دفاعی غیراختصاصی

1- cytoadherence
3- tertian

2- quotidian
4- quartan

الگوی عفونت در مقابل عفونت‌های شدید نقش محافظ داشته باشد. مشاهده شده که در اوالوسیتوز ملانزیایی اریتروسیت‌های انعطاف‌ناپذیر، در مقابل تهاجم مروزوئیت‌ها مقاوم‌اند و محیط داخل اریتروسیت نیز برای آنها مناسب نیست. کمبود G6PD باعث حدودی محافظت در مقابل عفونت‌های شدید پ. فالسیپاروم می‌شود ولی اثر محافظتی قوی‌تری در مقابل عفونت‌های پ. ویواکس دارد.

مکانیسم‌های دفاع غیراختصاصی میزبان گسترش عفونت را متوقف می‌کنند، و متعاقب آن پاسخ ایمنی اختصاصی برای هر سوش عفونت را کنترل می‌کند. در نهایت تماس کافی با سوش‌های مالاریا، در مقابل سطح بالای پارازیتی و بیماری محافظت ایجاد می‌کند، ولی در برابر عفونت محافظت ایجاد نمی‌کند. در نتیجه این عفونت بدون بیماری (*Premunition*)، پارازیتی بدون علامت در بزرگسالان و کودکان بزرگ‌تری که در مناطق با انتقال پایدار و شدید زندگی می‌کنند (یعنی نواحی هیپر یا هولواندیمیک) و نیز بخش‌هایی از مناطق با انتقال کم، بسیار شایع است. تراکم پارازیتی در عفونت‌های بدون علامت نوسان دارد اما اغلب حدود $5000/ml$ است - یعنی دقیقاً زیر سطح تشخیص میکروسکوپی اما کافی برای تولید مقدار کافی گامتوسیت‌های قابل انتقال. ایمنی هم نسبت به گونه و هم سوش مالاریای ایجادکننده عفونت اختصاصی است. برای محافظت هم به ایمنی هومورال و هم ایمنی سلولی نیاز است، ولی مکانیسم‌های آن‌ها به خوبی شناخته شده نیست (شکل ۱-۲۲۴). در افراد ایمن، سطح سرمی IgM، IgG، IgA به صورت پلی‌کلونال افزایش می‌یابد، هرچند بیشتر این آنتی‌بادی‌ها نقشی در محافظت ندارند. احتمالاً آنتی‌بادی‌ها علیه طیف متنوعی از آنتی‌ژن‌های پارازیتی به صورت هماهنگ عمل می‌کنند تا تکثیر پارازیت در بدن محدود شود. در مورد پلاسمودیوم فالسیپاروم مهم‌ترین این آنتی‌ژن‌ها پروتئین چسبنده سطحی PfEMP1 است. به نظر می‌آید انتقال غیرفعال آنتی‌بادی‌های مادری از جفت باعث حفاظت نسبی (و نه کامل) شیرخواران در طی ماه‌های اول زندگی، در مقابل عفونت‌های شدید مالاریا می‌شود. هنگامی که فردی برای چند ماه یا بیشتر یک منطقه اندمیک را ترک کند، این ایمنی پیچیده نسبت به بیماری کاهش می‌یابد.

چندین عامل باعث تأخیر در ایجاد ایمنی سلولی به مالاریا می‌شود. این عوامل عبارت‌اند از: فقدان آنتی‌ژن‌های عمده سازگاری بافتی (MHC) در سطح سلول‌های قرمز عفونی شده

که باعث اختلال در شناسایی مستقیم توسط سلول‌های T می‌شود؛ عدم پاسخ ایمنی اختصاصی برای آنتی‌ژن مالاریا؛ و تنوع فراوان سوش‌های مالاریا همراه با توانایی انگل در بیان انواع آنتی‌ژن‌های اصلی ایمنی موجود بر سطح اریتروسیت‌ها در طی دوره عفونت تغییر می‌کند. انگل‌ها در صورتی که درمان نشود، ممکن است ماه‌ها یا سال‌ها (یا در مورد پ. مالاریه، دهه‌ها) در خون باقی بماند. پیچیدگی پاسخ ایمنی در مالاریا، پیشرفته بودن مکانیسم‌های فرار انگل و فقدان یک مشابه آزمایشگاهی دارای ایمنی بالینی، عواملی هستند که ساخت یک واکسن مؤثر را دشوار می‌سازند.

تظاهرات بالینی

مالاریا یک علت شایع تب در کشورهای گرمسیری است. تشخیص بالینی بسیار غیرقابل اعتماد است. اولین علائم مالاریا غیراختصاصی هستند؛ عدم احساس خوب بودن، سردرد، خستگی، ناراحتی شکمی، درد عضلانی و تبی که پس از آن می‌آید، شبیه به علائم یک بیماری ویروسی خفیف است. در برخی مواقع، شدت سردرد، درد قفسه‌سینه، درد شکم، سرفه، آرتراژی، میالژی یا اسهال باعث مطرح‌شدن تشخیصی دیگر می‌شود. هرچند سردرد ممکن است در مالاریا شدید باشد، ولی سفتی گردن و فوتوفوبی که در مننژیت رخ می‌دهد، اینجا دیده نمی‌شود. در حالی که میالژی می‌تواند چشمگیر باشد، ولی به شدت تب دانگ نیست و عضلات هم چون لپتوسپیروزیس یا تیفوس دردناک (تندر) نیستند. تهوع، استفراغ و هیپوتانسیون ارتواستاتیک شایع‌اند. حملات کلاسیک مالاریایی که در آن فوران تب، لرز^۱ و لرز شدید^۲ در فواصل منظم تکرار می‌شود، نسبتاً غیرمعمول و حاکی از عفونت (اغلب عود) با پ. ویواکس یا پ. اوال است. تب معمولاً در ابتدا نامنظم است (در مورد مالاریای فالسیپاروم ممکن است هیچ گاه منظم نشود). دمای بدن در افراد غیرایمن و کودکان اغلب به بیش از $40^{\circ}C$ ($104^{\circ}F$) می‌رسد و همراه با تاکی‌کاردی و گاهی هذیان است. اگرچه وقوع تب با تشنج در دوره کودکی با هریک از انواع مالاریا محتمل است، ولی تشنج‌های ژنرالیزه به طور خاص در مالاریای فالسیپاروم رخ می‌دهد و ممکن است نشانه‌ای از ایجاد آنسفالوپاتی (مالاریای مغزی) باشد. اختلالات بالینی بسیاری در مالاریای حاد توصیف شده است، ولی در معاینه فیزیکی اکثر

نشانه‌ها	تظاهرات
کوما / بیدارنشدن / مالاریای مغزی	عدم توانایی در تعیین محل یا پاسخ مناسب به محرک دردناک؛ کومایی که به مدت بیش از ۳۰ دقیقه پس از تشنج ژنرالیزه باقی می‌ماند.
اسیدمی / اسیدوز	pH شریانی کمتر از ۷/۲۵، کمبود باز بیش از ۸ meq/L یا سطح پلاسمایی بی‌کربنات کمتر از ۱۵ mmol/L؛ سطح لاکتات وریدی بیش از ۵ mmol/L؛ به صورت تنفس عمیق و مشکل (که دیسترس تنفسی خوانده می‌شود) تظاهر می‌کند.
آنمی نورموسیتیک نورموکروم شدید	هماتوکریت کمتر از ۱۵٪ یا سطح هموگلوبین کمتر از ۵۰ g/L ($< 5 \text{ g/dL}$) توأم با پارازیتمی بیش از ۱۰,۰۰۰ در هر میکرولیتر ^a
نارسایی کلیه	سطح کراتینین سرم یا پلاسما بیش از ۳ mg/dL ($> 256 \mu\text{mol/L}$)؛ برون‌ده ادراری (در ۲۴ ساعت) کمتر از ۴۰۰ ml در بزرگسالان یا کمتر از ۱۲ ml/kg در کودکان؛ عدم بهبود با تجویز مایعات ^b
ادم ریوی / سندرم زجر تنفسی بالغین	ادم ریوی غیر قلبی که غالباً با تجویز بیش از حد مایعات تشدید می‌شود.
هیپوگلیسمی	سطح گلوکز پلاسما کمتر از ۲/۲ mmol/L (کمتر از ۴۰ mg/dL)
هیپوتانسیون / شوک	فشارخون سیستولیک کمتر از ۵۰ mmHg در کودکان ۱ تا ۵ ساله یا کمتر از ۸۰ mmHg در بزرگسالان؛ تفاوت دمای مرکزی و دمای پوست به میزان بیش از ۱۰ درجه سانتیگراد؛ زمان پرشدن مویرگ‌ها بیش از ۲ ثانیه
خونریزی / انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC)	خونریزی واضح از لثه، بینی و دستگاه گوارش و / یا شواهدی از انعقاد داخل عروق منتشر
تشنج (Convulsions)	بیش از دو بار تشنج ژنرالیزه در طی ۲۴ ساعت؛ علائم فعالیت متداوم تشنج، گاهی اوقات به صورت خفیف (برای مثال حرکات تونیک - کلونیک چشم بدون حرکت اندام‌ها یا صورت)

سایر نشانه‌ها	
هموگلوبینوری ^c	ادرار سیاه، قهوه‌ای یا قرمز ماکروسکوپی که ناشی از اثر داروهای اکسیدان و نقایص آنزیمی گلبولهای قرمز (مانند کمبود G6PD) نباشد
ضعف شدید	درماندگی؛ عدم توانایی در نشستن بدون کمک ^d
هیپرپارازیتمی	سطح پارازیتمی بیش از ۵٪ در افراد غیر مصون (بیش از ۱۰٪ در هر بیمار)
زردی	سطح سرمی بیلی‌روبین بیش از ۵۰ mmol/L (بیش از ۳ mg/dL) اگر همراه با تراکم انگلی - ۱۰۰,۰۰۰/μL یا سایر شواهد اختلال عملکرد اعضای حیاتی بدن باشد.

a. غیر اختصاصی است و ممکن است شامل بیماران با آنمی مزمن باشد؛ آستانه پارازیتمی ۱۰۰/۰۰۰ در هر میکرولیتر برای آنمی مالاریایی حاد اختصاصی‌تر است.

b. در عمل، اطلاعات برون‌ده ادراری معمولاً در دسترس نیست، بنابراین کراتینین سرم یا پلاسما به تنهایی به کار می‌رود.

c. ممکن است در مالاریای بدون عارضه و افراد مبتلا به کمبود G6PD خصوصاً اگر داروهای اکسیدان مثل پریماکین مصرف می‌کنند نیز هموگلوبینوری رخ دهد.

d. در کودکی که به طور طبیعی قادر به نشستن باشد. اختصارات: G6PD؛ گلوکز - ۶ - فسفات دهیدروژناز

بیماران مبتلا به عفونت غیرعارضه‌دار به جز تب، کسالت، آنمی خفیف و در برخی از موارد طحال قابل لمس، چیزی یافت نمی‌شود. آنمی در کودکان کم سن و سالی که در مناطق با انتقال پایدار زندگی می‌کنند (مثل اکثر مناطق آفریقای غربی) شایع است و شیوع در جایی که مقاومت، اثربخشی داروهای ضد مالاریا را به مخاطره انداخته است، افزایش می‌یابد. عود مکرر مالاریای ویواکس علت مهم کم‌خونی در کودکان کم سن و سال در برخی مناطق است (مثلاً در جزیره گینه نو). در افراد غیرایمن که به مالاریای حاد مبتلا می‌شوند، چندین روز طول می‌کشد تا طحال قابل لمس شود. اما بزرگی طحال در تعداد زیادی از افراد ساکن در مناطق اندمیک مالاریا که از جهات دیگر سالم هستند مشاهده می‌شود که نشان‌دهنده عفونت مکرر است. بزرگی مختصر کبد هم به خصوص در کودکان کم سن و سال شایع است. زردی خفیف در بالغین شایع است و ممکن است در بیماران مبتلا به مالاریا که عوارض دیگری ندارند، رخ دهد و معمولاً ظرف ۱ تا ۳ هفته برطرف می‌شود. مالاریا با راش همراه نیست. خون‌ریزی‌های پتشیال در پوست یا غشاهای مخاطی - یافته‌هایی که در تب‌های خون‌ریزی‌دهنده ویروسی و لپتوسپیروزیس دیده می‌شوند - به ندرت در مالاریای فالسیپاروم شدید رخ می‌دهند.

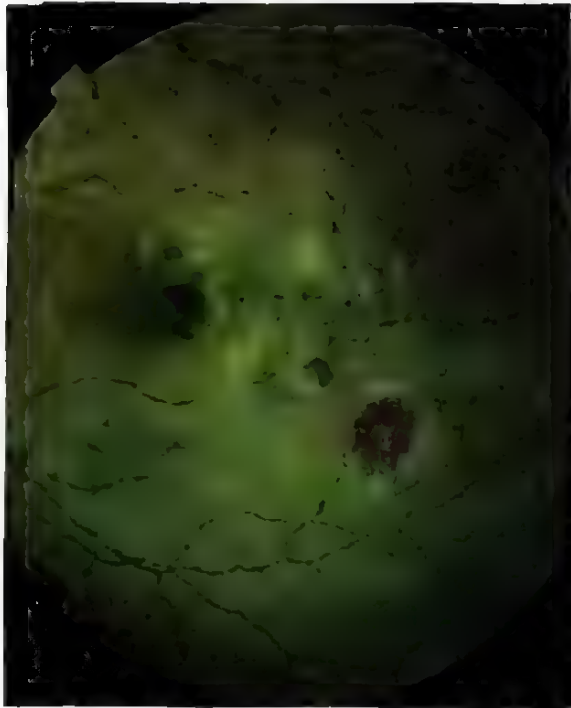
■ مالاریای فالسیپاروم شدید

میزان مرگ‌ومیر در مالاریای فالسیپاروم بدون عارضه‌ای که به‌طور متناسبی و به سرعت درمان شده باشد، (منظور، بیماری است که قادر به نشستن یا ایستادن بدون کمک باشد و بتواند غذا و داروها را بلع نماید) کمتر از ۰/۱ درصد است. با این وجود در صورتی که اختلال عملکرد اعضای حیاتی ایجاد شود یا نسبت گلبول‌های قرمز آلوده به بیش از ۲٪ افزایش یابد (سطحی که معادل بیش از ۱۰^{۱۲} انگل در یک فرد بالغ است)، میزان خطر مرگ‌ومیر بسته به ایمنی میزبان، شدیداً افزایش می‌یابد. تظاهرات اصلی مالاریای فالسیپاروم شدید در جدول ۲-۲۲۴ و ویژگی‌های نشان‌دهنده پیش‌آگهی بد نیز در جدول ۳-۲۲۴ لیست شده‌اند.

■ مالاریای مغزی

کما یک الگوی شاخص و بدشگون مالاریای فالسیپاروم است و حتی با درمان با میزان مرگ حدود ۲۰٪ در بین بزرگسالان و ۱۵٪ در بین کودکان مرتبط می‌باشد. هرگونه obtundation، دلیریوم یا رفتار غیرطبیعی در مالاریای فالسیپاروم باید با جدیت و دقت مورد توجه قرار گیرد. شروع کما

ممکن است تدریجی یا ناگهانی به دنبال یک تشنج باشد. مالاریای مغزی به صورت انسفالوپاتی منتشر قرینه تظاهر کرده و علائم عصبی کانونی در آن شایع نیست. گرچه ممکن است در برابر خم کردن انفعالی سر اندکی مقاومت وجود داشته باشد، ولی علائم تحریک مننژ وجود ندارند. ممکن است چشم‌ها واگرا باشند، همچنین دندان قروچه و وجود رفلکس لب‌ها (pout) نیز شایع است ولی معمولاً سایر رفلکس‌های ابتدایی وجود ندارند. رفلکس‌های قرینه به جز در کوما می عمیق همچنان باقی می‌مانند. تون عضلانی ممکن است کاهش یا افزایش یابد. رفلکس‌های تاندونی متغیرند و رفلکس‌های کف پای می ممکن است به صورت فلکسور یا اکستانسور باشند. رفلکس‌های شکمی و کرماستر وجود ندارند. ممکن است بیمار وضعیت فلکسور یا اکستانسور به خود بگیرد. در فوندوسکوپ روتین حدود ۱۵٪ بیماران خونریزی شبکیه‌ای دارند؛ که این میزان با گشاد کردن مردمک‌ها و افتالموسکوپ غیرمستقیم به ۳۰ تا ۴۰٪ افزایش می‌یابد. سایر اختلالات ته چشم (شکل ۳-۲۲۴) عبارت‌اند از: نقاط مجزای کنورت در شبکیه (۳۰ تا ۶۰٪)، ادم پایی (۸٪ در کودکان و به ندرت در بزرگسالان)، لکه‌های پنبه مانند^۱ (کمتر از ۵٪) و کمرنگ شدن عروق شبکیه یا قسمت‌هایی از این عروق (در بعضی از موارد). تشنج که معمولاً ژنرالیزه و تکرار شونده است، در نزدیک به ۵۰٪ کودکان و ۱۰٪ از بزرگسالان مبتلا به مالاریای مغزی رخ می‌دهد. فعالیت‌های تشنجی مخفی‌تر، به ویژه در کودکان شایع بوده و ممکن است به صورت حرکات تونیک - کلونیک مکرر چشم و حتی افزایش ترشح بزاق تظاهر کند. گرچه عوارض مغزی به ندرت در بزرگسالان باقی می‌ماند (در کمتر از ۳٪ موارد) ولی در حدود ۱۰٪ کودکانی که از مالاریای مغزی جان سالم به در می‌برند، خصوصاً کسانی که دچار هیپوگلیسمی، آنمی شدید، تشنجات تکرار شونده و کوما می عمیق می‌شوند، پس از به دست آوردن هوشیاری، برخی نقایص عصبی در آنها باقی می‌مانند. در این مورد همی‌پلژی، فلج مغزی، کوری کورتیکال، کری و اختلال در شناخت گزارش شده است. اکثر این نقایص طی ۶ ماه پس از بیماری به میزان قابل ملاحظه‌ای بهبود یافته یا کاملاً برطرف می‌شوند. با این حال برخی دیگر از نقایص با گذشت زمان افزایش می‌یابد؛ حدود ۱۰٪ کودکانی که از مالاریای مغزی جان سالم بدر می‌برند، یک اختلال پایدار زبانی دارند. همچنین ممکن است اختلال در



شکل ۳-۲۲۴ چشم در مالاریای مغزی، سفیدشدگی پیرامون ماکولا و خونریزی‌های شبکیه‌ای با مرکز رنگ پریده.

یادگیری، برنامه‌ریزی و عملکرد اجرایی، توجه، حافظه و عملکرد غیرکلامی نیز وجود داشته باشد. بروز صرع افزایش می‌یابد و امید به زندگی در این کودکان کاهش می‌یابد.

هیپوگلیسمی یکی از عوارض مهم و شایع مالاریای شدید، هیپوگلیسمی است که با پیش‌آگهی بد همراه بوده و به خصوص در کودکان و زنان حامله مشکل‌ساز است. در مالاریا، هیپوگلیسمی به علت نقص در گلوکونئوزنز کبدی و افزایش مصرف گلوکز هم توسط بیمار و هم به مقدار کمتر توسط انگل مالاریا ایجاد می‌شود. کینین که هنوز به طور وسیع برای درمان مالاریای فالسیپاروم شدید و بدون عارضه استفاده می‌شوند، با تحریک شدید ترشح انسولین از پانکراس وضعیت را پیچیده‌تر می‌کند. هیپوگلیسمی هیپرانسولینمیک به ویژه در زنان حامله‌ای که با کینین درمان می‌شوند، مشکل‌ساز است. در موارد شدید بیماری تشخیص بالینی هیپوگلیسمی مشکل است؛ نشانه‌های معمول هیپوگلیسمی (تعریق، ظهور نقاط برجسته روی پوست، تاکی‌کاردی) دیده نشده و اختلالات نورولوژیک ناشی از هیپوگلیسمی از اختلالات نورولوژیک ناشی از مالاریا قابل افتراق نیستند.

جدول ۳-۲۲۴. ویژگی‌های نشان‌دهنده پیش‌آگهی بد در مالاریا فالسیپاروم شدید

بالینی

آزیتاسیون واضح
هیپرونتیلیاسیون (دیسترس تنفسی)
هیپوترمی ($36/5^{\circ}\text{C} < 37/4^{\circ}\text{C}$)
خونریزی
کمای عمیق
تشنج مکرر
فقدان ادرار (anuria)
شوکه

آزمایشگاهی

بیوشیمیایی

هیپوگلیسمی ($< 2/2 \text{ mmol/L}$)
هیپرلاکتاتی ($> 5 \text{ mmol/L}$)
اسیدمی ($\text{pH} < 7/25$) خون شریانی؛ کمبود باز بیش از 15 mmol/L یا، 8 meq/L HCO_3^- سرم
افزایش کراتینین سرم ($> 265 \mu\text{mol/L}$)
افزایش بیلی‌روبین تام ($> 50 \mu\text{mol/L}$)
آنزیم‌های کبدی افزایش یافته (AST/ALT سه برابر حد بالایی طبیعی)
افزایش آنزیم‌های عضلانی (افزایش CPK، افزایش میوگلوبین)
افزایش اورات ($> 600 \mu\text{mol/L}$)
هماتولوژی
لکوسیتوز ($> 12000/\mu\text{L}$)
آنمی شدید ($\text{PCV} < 15\%$)
اختلال انعقادی
کاهش شمارش پلاکتی ($< 50,000/\mu\text{L}$)
افزایش PT ($> 3\text{s}$)
افزایش PTT
کاهش فیبرینوژن ($< 200 \text{ mg/dL}$)

انگل‌شناسی

هیپرپارازیمی

افزایش مرگ‌ومیر در تعداد بیش از $100,000/\mu\text{L}$
مرگ‌ومیر بالا در تعداد بیش از $500,000/\mu\text{L}$
بیش از ۲۰٪ انگل‌ها به صورت تروفوزوئیت و شیزونت‌های حاوی پیگمان باشند
بیش از ۵٪ نوتروفیل‌ها دارای پیگمان‌های قابل رؤیت باشند.

توجه: خطر باکتری همزمان در بزرگسالان در صورتی که بیش از ۲۰٪ پارازیمی وجود داشته باشد، افزایش می‌یابد.

اختصارات: ALT: آلانین آمینوترانسفراز؛ AST: آسپارات آمینوترانسفراز؛ CPK: کراتین فسفوکیناز؛ PCV = Packed cell volume

اسیدوز اسیدوز، به عنوان عاملی مهم در مرگ ناشی از مالاریای شدید، به علت تجمع اسیدهای ارگانیک به وجود می‌آید که در بزرگسالان اغلب با اختلال کلیوی همزمان، ترکیب می‌گردد. معمولاً همراه با هیپوگلیسمی هایپرلاکتاتی و وجود دارد. در کودکان ممکن است کتواسیدوز نیز دیده شود. غلظت هیدروکسی فنیل لاکتیک اسید، آلفاهیدروکسی بوتیریک اسید و بتاهیدروکسی بوتیریک اسید بالا می‌رود. تنفس اسیدوتیک که گاهی اوقات به آن "دیسترس تنفسی" می‌گویند، نشانه‌ی پیش‌آگهی بد است. معمولاً متعاقب آن، نارسایی گردش خون (مقاوم به درمان با داروهای اینوتروپیک یا افزایش حجم) و نهایتاً ایست تنفسی رخ می‌دهد. غلظت‌های پلاسمایی بی‌کربنات یا لاکتات بهترین شاخص‌های بیوشیمیایی نشان‌دهنده پیش‌آگهی در مالاریای شدید هستند. هیپوولمی نقش مهمی در اسیدوز ندارد. اسیدوز لاکتیک به علت ترکیبی از گلیکولیز بی‌هوازی در بافت‌هایی که انگل‌های به دام افتاده موجب اختلال در جریان خون میکروواسکولر آنها شده‌اند، تولید لاکتات به وسیله‌ی انگل‌ها، و همچنین به علت ناتوانی کبد و کلیه در پاکسازی لاکتات ایجاد می‌شود.

ادم ریوی غیر قلبی بزرگسالان مبتلا به مالاریای فالسیپاروم شدید ممکن است حتی چند روز پس از شروع درمان ضد مالاریا دچار ادم ریوی غیر قلبی شوند. پاتوژنز این شکل از سندرم زجر تنفسی بالغین نامعلوم بوده و میزان مرگ‌ومیر آن بیش از ۸۰٪ است. ممکن است ادم ریوی با تجویز زیاد مایع داخل وریدی تشدید شود. ادم ریوی غیر قلبی همچنین می‌تواند در مالاریای ویواکس بدون عارضه دیگر، نیز دیده شود که معمولاً بهبود می‌یابد.

نارسایی کلیوی آسیب حاد کلیوی در مالاریای فالسیپاروم شدید شایع است. پاتوژنز نارسایی کلیوی مشخص نیست، ولی ممکن است با تجمع و به هم چسبیدن گلبول‌های قرمز عفونی و ایجاد اختلال در جریان خونی میکروسکوپی و متابولیسم بافت کلیه ارتباط داشته باشد. از نظر بالینی و پاتولوژیک این سندرم به صورت نکروز حاد توبولر تظاهر می‌کند. ممکن است نارسایی حاد کلیه به‌طور همزمان با اختلال عملکرد سایر اعضای حیاتی بدن رخ دهد (که در این موارد مرگ‌ومیر بالا است) یا ممکن است زمانی که سایر تظاهرات بیماری بهبود می‌یابد پیشرفت نماید. در بیمارانی که زنده می‌مانند، جریان

ادرار به‌طور متوسط طی مدت ۴ روز برقرار می‌شود و کراتینین سرم به‌طور متوسط طی ۱۷ روز طبیعی می‌شود (فصل ۳۱۰). دیالیز یا هموفیلتراسیون زودهنگام، به میزان قابل توجهی شانس زنده ماندن بیمار را به‌خصوص در نارسایی کلیه هیپرکاتابولیک حاد، افزایش می‌دهد. نارسایی کلیوی اولیگوریک در بین کودکان نادر است.

اختلالات خونی به علت تسریع حذف RBC توسط طحال، تخریب اجباری RBC در شیزوگونی انگل و همچنین اریتروپوئیس غیر مؤثر، آنمی رخ می‌دهد. در مالاریای شدید، قابلیت تغییر شکل RBCهای آلوده و غیرآلوده کاهش می‌یابد، که میزان این کاهش با پیش‌آگهی و به وجود آمدن آنمی ارتباط دارد. برداشت تمام RBCها توسط طحال افزایش می‌یابد. در افراد بدون ایمنی و در نواحی با انتقال ناپایدار، آنمی می‌تواند به سرعت ایجاد شود و اغلب انتقال خون ضروری می‌شود. هموگلوبین $\leq 2\text{g/dL}$ در زمان تظاهر با افزایش مرگ و میر مرتبط است. آنمی همولیتیک حاد با هموگلوبینوری حجیم (تب آب سیاه) ممکن است رخ دهد. هموگلوبینوری ممکن است منجر به آسیب کلیه شود. برخی بیماران با تب آب سیاه کمبود G6PD دارند اما در اکثر موارد علت همولیز حجم مشخص نیست. در بیماران غیرایمن همولیز ناگهانی ممکن است روزهای زیادی پس از مصرف artesunate برای هیپرپارازیتمی و معمولاً در نتیجه‌ی از دست دادن نسبتاً همزمان گلبول‌های قرمز "pitted" که دارای انگل شده بودند رخ دهد. کودکان در نواحی با انتقال بالا ممکن است به علت عفونت‌های مکرر مالاریا معمولاً آنمیک باشند و اغلب دچار آنمی شدید شوند که به علت کاهش طول عمر RBCهای غیرآلوده و اختلال قابل توجه خونسازی است. آنمی یک پیامد شایع مقاومت در برابر داروهای ضد مالاریا است، زیرا مقاومت دارویی موجب عفونت‌های مکرر یا مداوم می‌شود.

در مالاریای فالسیپاروم اختلالات انعقادی جزئی شایع و ترومبوسیتوپنی خفیف معمول است (شمارش پلاکتی طبیعی باید تشخیص مالاریا را زیر سؤال ببرد). کمتر از ۵ درصد بیماران مبتلا به مالاریای شدید دچار خونریزی شدید همراه با نشانه‌های DIC (انعقاد منتشر داخل عروقی) می‌شوند. ممکن است به علت اولسر ناشی از استرس یا آروزیون‌های حاد معدی، هماتمز نیز ایجاد شود.

جدول ۴-۲۲۴. بروز نسبی عوارض شدید مالاریا فالسیپاروم

عارضه	بالغین غیرحامله	زنان حامله	کودکان
آنمی	+	++	+++
تشنج	+	+	+++
هیپوگلیسمی	+	+++	+++
زردی	+++	+++	+
نارسایی کلیه	+++	+++	-
ادم ریوی	++	+++	+

توجه: -، نادر؛ +، نادر؛ ++، شایع؛ +++، خیلی شایع

مالاریا

ایجاد شود. شیوع عوارض مالاریای فالسیپاروم شدید در جدول ۴-۲۲۴ خلاصه شده است.

■ مالاریا در حاملگی

مالاریا در اوایل حاملگی باعث سقط می‌شود. در مناطق با انتقال بالای مالاریا، مالاریای فالسیپاروم در زنان حامله شکم اول و دوم با وزن کم هنگام تولد (میانگین کاهش تقریباً ۱۷۰g) مرتبط است و در نتیجه به افزایش مرگومیر شیرخواران می‌انجامد. به طور کلی، مادران عفونی در مناطقی که انتقال پایدار است، علیرغم تجمع شدید اریتروسیت‌های آلوده به انگل در گردش خون جفت بی‌علامت باقی می‌مانند عفونت مادری HIV باعث مستعد شدن زنان حامله به شیوع بیشتر مالاریا با تراکم بیشتر می‌شود و نوزادان چنین زنانی بیشتر به عفونت مادرزادی مالاریا و بدتر شدن کمی وزن هنگام تولد مرتبط با مالاریا دچار می‌شوند.

در مناطقی که انتقال مالاریا غیرپایدار است، زنان حامله به عفونت‌های شدید مستعد بوده و به خصوص در معرض پارازیتمی شدید پ. فالسیپاروم همراه با آنمی، هیپوگلیسمی و ادم حاد ریوی هستند. دیسترس جنینی، زایمان نارس، زایمان نوزاد مرده یا با وزن کم، شایع است. مرگ جنینی در مالاریای شدید شایع است. مالاریای مادرزادی در کمتر از ۵ درصد نوزادان متولد شده از مادران عفونی رخ می‌دهد و فراوانی آن و سطح پارازیتمی مستقیماً با زمان عفونت مادر و تراکم انگل در خون مادر و جفت ارتباط دارد. مالاریای پ. ویاکسی نیز در حاملگی با کمی وزن هنگام تولد مرتبط است (میانگین ۱۱۰g) ولی برخلاف مالاریای فالسیپاروم این اثر در زنان چندزای بیش از زنان شکم اول است. حدود ۳۰۰,۰۰۰ زن سالانه در هنگام زایمان فوت می‌کنند که بیشترین این مرگ‌ها در کشورهای فقیر اتفاق

اختلال عملکرد کبد زردی همولیتیک خفیف در مالاریا

شایع است. زردی شدید ناشی از عفونت‌های پلاسماودیوم فالسیپاروم است؛ در بزرگسالان شایع‌تر از کودکان است و به علت همولیز، آسیب هپاتوسیت‌ها و کلتاز رخ می‌دهد، نارسایی کبدی رخ نمی‌دهد. وقتی که اختلال عملکرد کبد با اختلال عملکرد سایر اعضای حیاتی (اغلب اختلال کلیه) توأم شود، پیش‌آگهی بدتر است. اختلال عملکرد کبد موجب هیپوگلیسمی، اسیدوز لاکتیک و اختلال در متابولیسم داروها می‌شود. گاهی در بیماران مبتلا به مالاریا فالسیپاروم، زردی شدید بروز می‌نماید (با اجزای همولیتیک، کبدی و کلتاتیک)، درحالی‌که ممکن است شواهدی از اختلال عملکرد سایر اعضای حیاتی بدن وجود نداشته باشد، که در این حالت پیش‌آگهی خوب است.

سایر عوارض HIV/AIDS و سوءتغذیه افراد غیرایمن را

مستعد مالاریای شدیدتر می‌کند. آنمی مالاریایی در حضور عفونت همزمان با کرم‌های روده‌ای، به خصوص کرم قلاب‌دار تشدید می‌شود. حدود ۶٪ کودکانی که با مالاریای شدید تشخیص داده شده‌اند، باکتری همزمان دارند. در بزرگسالان، این نسبت پایین‌تر است (کمتر از ۱٪)، بجز در افراد با شمارش بسیار بالای انگل (بیش از ۲۰٪ پارازیتمی). در مناطق با انتقال متوسط و بالای مالاریا، افتراق مالاریای شدید از سپسیس با پارازیتمی تصادفی در کودکانی بسیار مشکل است. در مناطق اندمیک، باکتری گونه‌های سالمونلا به صورت اختصاصی با عفونت ناشی از پلاسماودیوم فالسیپاروم مرتبط است. عفونت‌های قفسه سینه و عفونت‌های مجاری ادراری ناشی از سوند ادراری در بیمارانی که بیش از ۳ روز بیهوش هستند، شایع است. متعاقب تشنج ژنرالیزه ممکن است، پنومونی اسپیراسیون

می‌افتد؛ مرگ مادر در اثر خونریزی در زمان زایمان با آنمی ایجاد شده در اثر مالاریا مرتبط است.

■ مالاریا در کودکان

اکثر ۴۰۰,۰۰۰ نفری که سالانه در اثر مالاریای فالسیپاروم می‌میرند، کودکان خردسال آفریقایی هستند. تشنج، کما، هیپوگلیسمی، اسیدوز متابولیک و آنمی شدید در میان کودکان مبتلا به مالاریای شدید نسبتاً شایع است، ولی زردی شدید، آسیب حاد کلیوی اولیه و اولیگوریک و ادم ریوی حاد غیرمعمول است. کودکان مبتلا به آنمی شدید ممکن است تنفس‌های عمیق پرزحمت داشته باشند، که پیش از این به طور نادرست به نارسایی آنمیک احتقانی قلب^۱ نسبت داده می‌شد، ولی در واقع معمولاً ناشی از اسیدوز متابولیک است، که گاهی اوقات هیپوولمی نیز آن را پیچیده‌تر نموده است. به طور کلی، کودکان داروهای ضد مالاریا را به خوبی تحمل می‌کنند و به درمان سریعاً پاسخ می‌دهند.

■ مالاریای ناشی از انتقال خون

مالاریا می‌تواند توسط انتقال خون، آسیب سرسوزن، یا پیوند عضو انتقال یابد. در این موارد معمولاً دوره کمون کوتاه است، زیرا مرحله پرماریتروسیتی وجود ندارد و بنابراین عود عفونت‌های P و ویاکس و P اورل وجود ندارد. ویژگی‌های بالینی و درمان در این موارد هم چون مواردی است که بیماری به طور طبیعی کسب می‌شود. اگرچه پریماکین برای مالاریای ویواکس یا اوال نیاز نیست چون مراحل کبدی ندارند.

عوارض مزمن مالاریا

■ اسپلنومگالی فوق واکنشی مالاریایی

عفونت‌های مزمن یا مکرر مالاریا باعث ایجاد هیپرگاماگلوبولینمی، آنمی نورموسیتیک نورموکرومیک و در برخی موارد اسپلنومگالی می‌شود. در مناطق اندمیک مالاریا در کشورهای گرمسیری، برخی از ساکنین دچار یک واکنش ایمنی غیرطبیعی به عفونت مکرر می‌شوند که با اسپلنومگالی حجیم (ماسیو)، هپاتومگالی، افزایش شدید تیترا سرمی IgM و آنتی‌بادی‌های مالاریایی، افزایش لنفوسیت‌ها در سینوزوئیدهای کبد و (در آفریقا) لنفوسیتوز محیطی سلول‌های B، مشخص می‌شود. این سندرم با تولید آنتی‌بادی‌های سیتوتوکسیک IgM علیه لنفوسیت‌های CD8+ T، آنتی‌بادی‌های ضد لنفوسیت‌های

CD5+ T و افزایش نسبت سلول‌های CD4+ T به CD8+ T مرتبط بوده است. چنین تصور می‌شود که این وقایع به تولید مهارنشده IgM توسط سلول‌های B و تشکیل کرایوگلوبولین (تجمعات IgM و کمپلکس‌های ایمنی) منجر می‌شود. این فرآیند ایمنولوژیک موجب هیپرپلازی لنفوئید و افزایش فعالیت پاکسازی آن و در نتیجه اسپلنومگالی می‌شود. بیماران مبتلا به اسپلنومگالی فوق واکنشی مالاریایی^۱ (HMS) با یک توده شکمی یا احساس سنگینی در شکم و گاهی دردهای شکمی تیز حاکی از پری‌اسپلنیت مراجعه می‌کنند. معمولاً آنمی و درجاتی از پان‌سیتوپنی (هیپراسپلنیزم) دیده می‌شود. در برخی از موارد، انگل را نمی‌توان در گستره‌های خون محیطی توسط میکروسکوپ مشاهده کرد. عفونت‌های ریوی و پوستی شایع هستند و بسیاری از بیماران در اثر سپسیس شدید می‌میرند. مبتلایان به HMS که در مناطق اندمیک مالاریا زندگی می‌کنند، باید کمپرووفیلاکسی ضد مالاریایی دریافت کنند، که نتیجه آن معمولاً خوب است. در مناطق غیراندمیک، درمان ضد مالاریا توصیه می‌شود. برخی موارد با بدخیمی خونی اشتباه گرفته می‌شوند. با این حال، در برخی از مواردی که به درمان مقاوم‌اند، ممکن است تکثیر لنفوئیدی کلونال ایجاد شود و متعاقباً به بیماری بدخیم لنفوپرولیفراتیو بیانجامد.

■ نفروپاتی مالاریایی چهار به یک

عفونت‌های مزمن یا مکرر با پ. مالاریه (و احتمالاً سایر گونه‌های مالاریایی) ممکن است به آسیب ناشی از کمپلکس ایمنی محلول در گلوبول‌های کلیوی منجر شود و به سندرم نفروتیک بیانجامد. از آنجا که فقط بخش بسیار کوچکی از بیماران دچار این عارضه کلیوی می‌شوند، سایر عوامل ناشناخته هم باید در ایجاد آن نقش داشته باشند. در بررسی بافت‌شناسی، گلوبولونفریت فوکال یا سگمنتال دیده می‌شود که با جداسدن غشای پایه مویرگی همراه است. رسوبات متراکم ساب‌اندوتلیال در میکروسکوپ الکترونی دیده می‌شود، ایمونوفلورسانس نشان‌دهنده رسوبات کمپلمان و ایمونوگلوبولین است و آنتی‌ژن‌های پ. مالاریه اغلب قابل مشاهده هستند. رسوبات ایمونوفلورسانس با الگوی گرانولار درشت در غشای پایه (عمدتاً IgG3) همراه با پرتئینوری انتخابی، پیش‌آگهی بهتری از الگوی گرانولار ظریف (عمدتاً IgG2) همراه با پروتئینوری غیرانتخابی

پارازیتی به صورت تعداد اریتروسیت‌های دارای انگل در میان ۱۰۰۰ گلبول قرمز بیان می‌شود. ضخامت اسمیر ضخیم خون باید غیر یکنواخت باشد. گستره باید به طور کامل خشک شده باشد و بدون فیکس شدن رنگ‌آمیزی شود. از آنجا که لایه‌های متعدد اریتروسیت‌ها روی یکدیگر قرار گرفته‌اند و همچنین به علت لیز شدن آنها به هنگام فرایند رنگ‌آمیزی، گستره‌ی ضخیم این برتری را داراست که تعداد انگل در آن بیشتر است (۴۰ تا ۱۰۰ برابر در مقایسه با گستره نازک خون) و به همین علت حساسیت تشخیصی بالاتری دارد. تعداد انگل‌ها و سلول‌های سفید خون (WBC) هر دو شمارش می‌شود و تعداد انگل‌ها در واحد حجم از طریق دانستن تعداد کل لوکوسیت‌ها محاسبه می‌شود. می‌توان به جای شمارش تعداد WBCها تعداد آنها را به $8000/\mu L$ فرض نمود. این عدد به تعداد اریتروسیت‌های آلوده به انگل در میکرولیتر تبدیل می‌شود. حداقل ۲۰۰ گلبول سفید باید زیر غوطه‌وری روغن شمارش شود. تفسیر گستره‌های خون خصوصاً لام ضخیم، نیازمند تجربه کافی است چرا که وجود آرتیفتک شایع است. پیش از آنکه یک گستره ضخیم خون منفی انگاشته شود، باید حداقل ۱۰۰ تا ۲۰۰ میدان دیده شده باشد. در نواحی با میزان انتقال بالا، ممکن است در افراد دارای ایمنی نسبی، وجود ۱۰,۰۰۰ انگل در هر میکرولیتر خون بدون بروز علائم یا نشانه‌ای تحمل شود. بنابراین در این مناطق تشخیص پارازیتی مالماریا بادنسیته پایین حساسیت بالا اما اختصاصی بودن پایینی برای تشخیص مالماریا به عنوان عامل بیماری دارد. از آنجایی که شیوع پارازیتی بدون علامت اغلب بالا است، پارازیتی با دانسیته کم یک یافته تصادفی شایع در سایر شرایط ایجادکننده تب می‌باشد.

تست‌های نواری یا کارتی تشخیصی ساده، سریع، حساس و اختصاصی بر پایه آنتی‌بادی تولید شده‌اند که آنتی‌ژن‌های پروتئین ۲ غنی از هیستیدین ویژه پ. فالسپاروم (PfHRP2) یا لاکتات دهیدروژناز یا آللوکاز را با استفاده از خون نوک انگشت شناسایی می‌کنند و امروزه به صورت گسترده در برنامه‌های کنترلی استفاده می‌شوند (جدول ۵-۲۲۴). برخی از این تست‌های تشخیص سریع (RDTs)، آنتی‌بادی دیگری نیز دارند (یا پان - مالماریا یا اختصاصی پ. ویواکس) که قادر به افتراق مالماریا فالسپاروم از سایر مالماریاهای کم‌خطرتر دیگر است. ممکن است تست‌های تشخیصی سریع مبتنی بر PfHRP2

دارد. نفروپاتی چهار به یک امروزه به ندرت گزارش می‌شود و معمولاً به عوامل ضد مالماریایی یا گلوکوکورتیکوئیدها و داروهای سیتوتوکسیک به خوبی پاسخ نمی‌دهد.

■ لنفوم بورکیت و عفونت ویروس اپشتاین - بار

ممکن است اختلال و بی‌نظمی ایمنی ناشی از مالماریا باعث تحریک عفونت با ویروس‌های لنفوم‌ساز شود. لنفوم بورکیت کودکی ارتباط محکمی با ویروس اپشتاین - بار (EBV) و با انتقال بالای پ. فالسپاروم دارد. مالماریا پ. فالسپاروم مزمن تعداد زیادی از سلول‌های آلوده به EBV را از مراکز زیای گره لنفی هدایت می‌کند و سیتیدین دامیناز ناشی از فعالسازی را از تنظیم خارج می‌کند و منجر به آسیب DNA، جابجایی‌های C-myc و گاهی اوقات لنفوم می‌شود.

تشخیص مالماریا

وقتی بیماری از منطقه‌ی مالماریا خیز یا در آن با تب مراجعه می‌کند، اسمیرهای نازک و ضخیم باید تهیه شده و به سرعت بررسی شود تا تشخیص تأیید شده و گونه‌های انگل آلوده‌کننده مشخص شود (اشکال ۴-۲۲۴ تا ۹-۲۲۴). به صورت کلی اگر اسمیر خونی در بررسی توسط میکروپشناسی ماهر منفی گزارش شود، بیمار مالماریا ندارد. اگر بررسی میکروسکوپی قابل اعتماد موجود نیست، باید تست سریع انجام شود. مالماریا یا تشخیص بالینی نیست.

■ مشاهده انگل

تشخیص قطعی مالماریا برپایه اثبات وجود اشکال غیرجنسی انگل در اسمیر خون محیطی رنگ‌آمیزی شده صورت می‌گیرد. از بین رنگ‌های رومانوفسکی، رنگ‌آمیزی گیسما در pH ۷/۲ ترجیح است؛ ولی از رنگ‌آمیزی‌های رایج، لیشمن یا فیلد نیز می‌توان استفاده نمود. رنگ‌آمیزی انگل‌ها با رنگ acridine فلوئورسنت نارنجی اجازه‌ی تشخیص سریع‌تر مالماریا را در بیمارانی با پارازیتی پایین می‌دهد (اما نه گونه‌های عفونت).

هم اسمیر نازک (شکل‌های ۴-۲۲۴ و ۵-۲۲۴) و هم ضخیم (شکل‌های ۶-۲۲۴ تا ۹-۲۲۴) را باید بررسی نمود. اسمیر نازک خون را باید سریعاً در هوا خشک کرد، با متانول بی‌آب تثبیت و رنگ‌آمیزی کرد؛ سلول‌های قرمز موجود در انتهای اسمیر را باید زیر غوطه‌وری با روغن (بزرگنمایی ۱۰۰۰) بررسی نمود. سطح



A

B

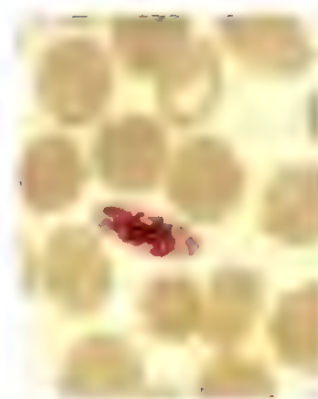
C



D



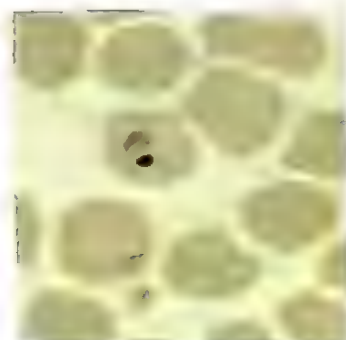
E



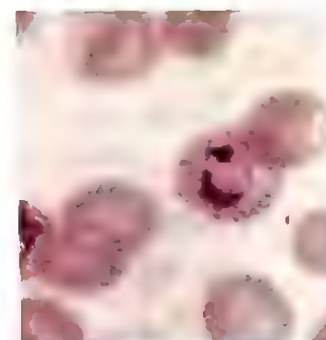
F

اشکال ۴-۲۲۴ لام
نازک خون محیطی در
پلاسمودیوم فالسیپاروم.
A. فالسیپاروم.
B. تروفوزوئیت جوان،
C. تروفوزوئیت پیر.
پیگمان در سلول‌های
پلی مورفونوکلئار و
تروفوزوئیت‌ها در
اریتروسیت‌ها. D. شیزونت
بالغ. E. گامتوسیت‌های
ماده. F. گامتوسیت‌های
نر.

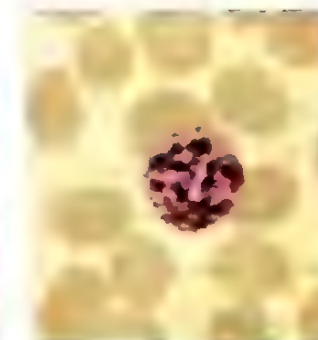
دونت‌های پروتوزوایی



A



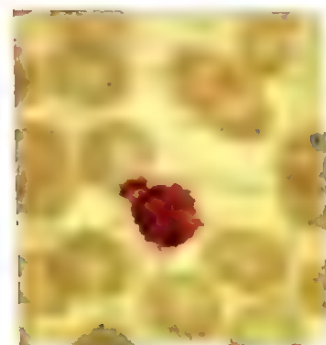
B



C



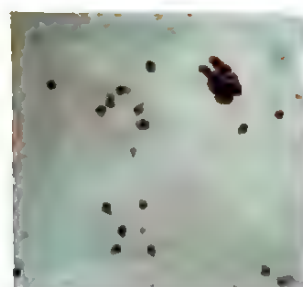
D



E

اشکال ۵-۲۲۴ لام
نازک خون محیطی در
پلاسمودیوم ویواکس.
A. تروفوزوئیت جوان.
B. تروفوزوئیت پیر.
C. شیزونت بالغ.
D. گامتوسیت‌های ماده.
E. گامتوسیت‌های نر.

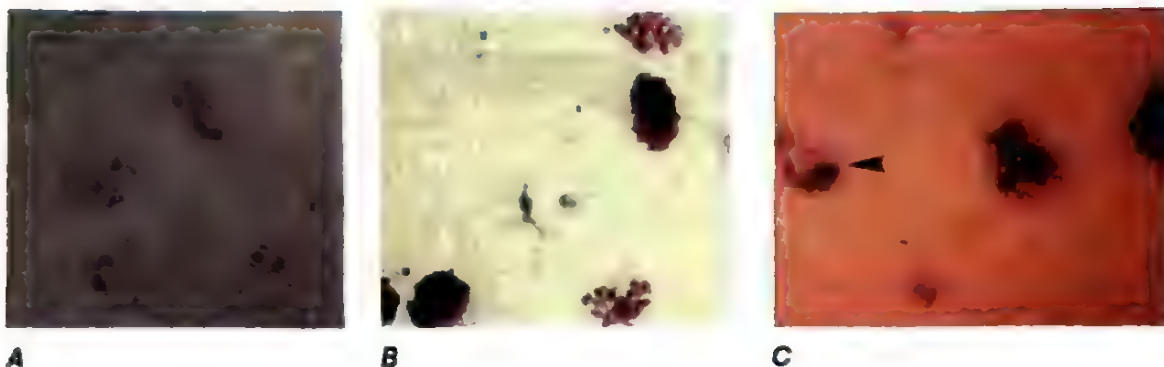
اشکال ۶-۲۲۴ لام ضخیم خون محیطی در
پلاسمودیوم فالسیپاروم. A. تروفوزوئیت‌ها. B. گامتوسیت‌ها.



A



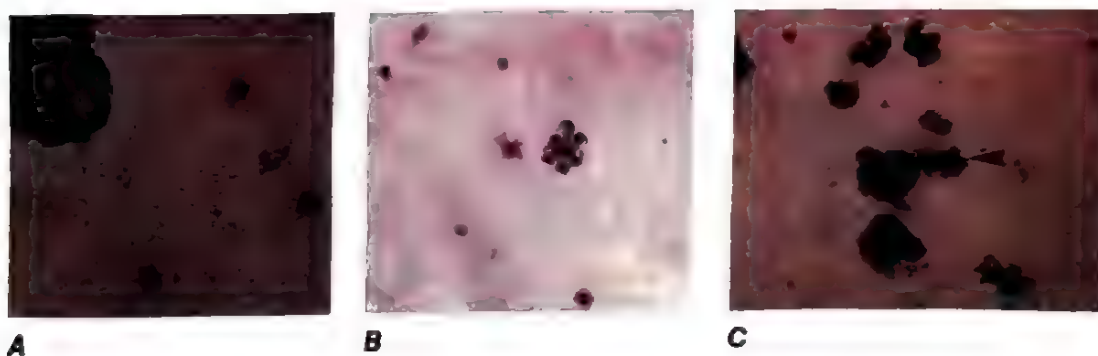
B



شکل ۷-۲۲۴ لام ضخیم خون محیطی در پلاسمودیوم ویواکس. A. تروفوزوئیت‌ها. B. شیزونت‌ها. C. گامتوسیت‌ها.



شکل ۸-۲۲۴ لام ضخیم خون محیطی در پلاسمودیوم اوال. A. تروفوزوئیت‌ها. B. شیزونت‌ها. C. گامتوسیت‌ها.



شکل ۹-۲۲۴ لام ضخیم خون محیطی در پلاسمودیوم مالاریه. A. تروفوزوئیت‌ها. B. شیزونت‌ها. C. گامتوسیت‌ها.

PfHRP2 تشخیص داده نمی‌شود، افزایش یافته است. رابطه بین دانسیته پارازیت و پیش‌آگهی پیچیده و متغیر است. به طور کلی وجود بیش از ۱۰۵ انگل در هر میکرولیتر با افزایش خطر مرگ‌ومیر همراه است، ولی بیماران غیرایمن با تعداد بسیار کمتری انگل ممکن است فوت نمایند و افراد با ایمنی نسبی، با تعداد بسیار بیشتری انگل فقط علائم اندکی داشته باشند. در مالاریای شدید، غلبه انگل‌های بالغ‌تر پ. فالسیپاروم (یعنی بیش از ۲۰٪ انگل‌های دارای پیگمان قابل مشاهده) در گستره خون محیطی، یا وجود پیگمان‌های مالاریایی فاگوسیسته شده در بیش از ۵٪ از نوتروفیل‌ها (نشانه شیزوگونی اخیر)

به مدت چند هفته پس از عفونت حاد مثبت باقی بماند. این ویژگی در مناطقی که میزان انتقال بالا و عفونت شایع است یک عیب محسوب می‌شود، ولی در تشخیص مالاریای شدید در بیمارانی که داروهای ضد مالاریا دریافت کرده‌اند و پارازیتمی محیطی آنها برطرف شده است (ولی هنوز تست PfHRP2 قویاً مثبت مانده) ارزشمند است. یک عیب RDTها این است که آنها پارازیتمی را کمی‌سازی نمی‌کنند. استفاده گسترده از PfHRP2 RDTs منجر به فشار انتخابی قوی بر روی جمعیت‌های پ. فالسیپاروم در برخی مناطق شده است، و در نتیجه شیوع انگل‌های جهش‌یافته‌ای که با نسل‌کنونی تست‌های بر پایه‌ی

روش	شیوه انجام	مزایا	معایب
لام ضخیم خون محیطی ^b	ضخامت خون باید غیریکنواخت باشد ولی به حد کافی نازک باشد تا بتوان عقربه های یک ساعت را از ورای آن دید. نقطه خون خشک شده و فیکس نشده را با گیمسا، فیلدز یا یک رنگ رومانوفسکی دیگر، رنگ آمیزی کنید. تعداد انگل های غیرجنسی به ازای هر ۲۰۰ WBCs (یا در تراکم پایین هر ۵۰۰) را شمارش کنید. گامتوسیت ها را به طور مجزا شمارش کنید. ^c	حساس (۰/۰۰۱٪ پارازیتمی)؛ اختصاصی گونه ها؛ ارزان	نیاز به تجربه (ممکن است وجود آرتیفکت موجب تفسیر غلط به پارازیتمی سطح پایین شود)؛ شمارش کمتر از حد واقعی
لام نازک خون محیطی ^d	اسمیر فیکس شده را با گیمسا، فیلدز، یا سایر رنگ های رومانوفسکی رنگ آمیزی کنید. RBC های حاوی انگل غیرجنسی در هر ۱۰۰۰ RBC را بشمارید. در مالاریای شدید مرحله رشد انگل را ارزیابی کرده و نوتروفیل های حاوی پیگمان مالاریا را شمارش کنید. ^e گامتوسیت ها را به طور مجزا شمارش کنید. ^e	سریع؛ اختصاصی گونه ها؛ ارزان؛ در مالاریای شدید اطلاعاتی در مورد پیش آگهی در اختیار می گذارد. ^e	غیرحساس (کمتر از ۰/۰۵٪ پارازیتمی)؛ توزیع غیریکنواخت پ. و س. ا. ک.؛ چون گلبول های قرمز آلوده بزرگ شده در لبه انتهایی لام تجمع می یابند.
تست نواری یا تست کارت PfHRP2	یک قطره خون بر روی نوار یا کارت قرار داده می شود و سپس در محلول شوینده فرو برده می شود. آنتی بادی منوکلونال، آنتی ژن انگل را گرفته و به صورت نوار رنگی نمایان می شود.	قوی و نسبتاً ارزان؛ سریع؛ حساسیت شبیه یا اندکی کمتر از گستره ضخیم (حدود ۰/۰۰۱٪ پارازیتمی)	تنها پلاسمودیوم فالسیپاروم را تشخیص می دهد؛ تا هفته ها پس از عفونت های با دانسیته بالا مثبت می ماند؛ ^f مقدار پارازیتمی پلاسمودیوم فالسیپاروم را مشخص نمی کند؛ فرار از تشخیص سویه های خاص به دلیل پلی مورفیسم در ژن HRP2

روش	شیوه انجام	مزایا	معایب
تست نواری یا کارت LDH پلاسمودیوم	یک قطره خون بر روی نواری یا کارت گذاشته می‌شود و سپس در محلول شوینده فرو برده می‌شود. آنتی‌بادی منوکلونال، آنتی‌ژن انگل را گرفته و به صورت دو نواری رنگی نمایان می‌شود. یک نواری اختصاصی جنس (تمام مالاریاها)، یا اختصاصی P. ویواکس است و نواری دیگر اختصاصی پلاسمودیوم فالسیپاروم است.	سریع؛ حساسیت مشابه یا اندکی کمتر از گستره ضخیم برای پلاسمودیوم فالسیپاروم (حدود ۰/۰۰۱٪ پارازیتمی)	ممکن است پارازیتمی سطح پایین با P. ویواکس، P. اووال و P. مالاریه تشخیص داده نشود، و ممکن است این ارگانیسم‌ها را از هم تشخیص ندهد. قادر به تشخیص مقدار پارازیتمی پلاسمودیوم فالسیپاروم نیست؛ حساسیت پایین‌تر برای تشخیص P. Knowlesi ممکن است به اشتباه به عنوان P. فالسیپاروم تشخیص داده شود.
روش‌های تغلیظ لوله نازک با رنگ‌آمیزی نارنجی آکریدین	خون در یک لوله مخصوص حاوی نارنجی آکریدین، آنتی‌کواگولان و یک شناور ریخته می‌شود. پس از سانتریفوژ که موجب تجمع سلول‌های انگل‌دار در اطراف شناور می‌شود، با میکروسکوپ فلورسانس بررسی می‌شود.	حساسیت مشابه یا برتر از گستره ضخیم (حدود ۰/۰۰۱٪ پارازیتمی)؛ برای بررسی سریع تعداد زیاد نمونه‌ها ایده‌آل است.	به تعیین مقدار یا تعیین گونه انگل کمک نمی‌کند؛ به میکروسکوپ فلورسانس نیاز دارد.

a از لحاظ بالینی مالاریا را نمی‌توان به دقت تشخیص داد ولی اگر احتمال تأخیر تأیید آزمایشگاهی وجود داشته باشد، درمان باید براساس زمینه‌های بالینی بیمار آغاز شود. در مناطقی از جهان که مالاریا اندمیک است و میزان انتقال بالا است، پارازیتمی بدون علامت سطح پایین در افرادی که مشکل دیگری ندارند، شایع است. بنابراین مالاریا ممکن است علت تب نباشد، گرچه در این شرایط وجود بیش از ۱۰,۰۰۰ انگل در هر میکرولیتر (حدود ۰/۰۲٪ پارازیتمی) دال بر نقش مالاریا در ایجاد تب است. تست‌های آنتی‌بادی و PCR نقشی در تشخیص مالاریا ندارند. از PCR به صورت روزافزون برای تعیین ژنوتیپ و گونه در عفونت‌های مختلط و شناسایی پارازیتمی سطح پایین در افراد بدون علامت ساکن مناطق آندمیک استفاده می‌شود.

b (۸۰۰۰/μL: بر مبنای شمارش WBC) /μL تعداد انگل = $40 \times WBCs / 200$ / انگلهای غیرجنسی. (شکل‌های ۲۲۴-۹ تا ۲۲۴-۶ را ببینید).

c ممکن است در P. فالسیپاروم گامتوسیتمی روزها تا هفته‌ها پس از پاک‌شدن انگل‌های غیرجنسی باقی بمانند. گامتوسیتمی بدون پارازیتمی غیرجنسی نشان‌دهنده عفونت فعال نیست.

d /μL تعداد انگل = $125/6 \times \text{هماتوکریت} \times (1000/RBCs)$ / (شکل‌های ۲۲۴-۴ و ۲۲۴-۵ را ببینید).

e وجود بیش از ۱۰۰,۰۰۰ انگل در هر میکرولیتر (حدود ۰/۰۲٪ پارازیتمی) با افزایش خطر مالاریای شدید همراه است، ولی در برخی از بیماران دچار مالاریای شدید تعداد انگل‌ها کمتر است. در هر سطحی از پارازیتمی، اگر بیش از ۵۰٪ انگل‌ها به صورت حلقه‌های ریز باشند (پهنای سیتوپلاسم کمتر از نصف پهنای هسته است) پیش‌آگهی نسبتاً خوبی پیش‌بینی می‌شود. در بیمار شدیداً بدحال وجود پیگمان‌های قابل‌رویت در بیش از ۲۰ درصد انگل‌ها یا وجود پیگمان‌های فاگوسیت شده در بیش از ۵ درصد لکوسیت‌های پلی‌مورفونوکلئار (نشان‌دهنده شیزوگونی حجیم اخیر است) با پیش‌آگهی بدتری همراه است.

f تداوم PfHRP2 در شرایط انتقال زیاد، یعنی جایی که بسیاری از افراد بدون علامت، تست مثبت دارند، یک عیب است، اما در مناطقی که انتقال پایین است چنانچه بیمار بدحالی یک درمان نامعلوم دریافت کرده باشد (که در مناطق آندمیک اغلب شامل داروهای ضد مالاریا است) ارزش تشخیصی دارد. در این وضعیت تست مثبت PfHRP2 نشان‌دهنده آن است که بیمار مبتلا به مالاریای فالسیپاروم است، حتی اگر گستره خون منفی باشد.

اختصارات: PfHRP2 = پروتئین ۲ غنی از هیستیدین پلاسمودیوم فالسیپاروم

نشان دهنده پیش آگهی بد است. در عفونت‌های پلاسمودیوم فالسیپاروم اوج میزان گامتوسیت‌ها در خون یک هفته پس از اوج انگل‌های غیرجنسی در خون اتفاق می‌افتد. از آنجا که گامتوسیت‌های بالغ پلاسمودیوم فالسیپاروم (برخلاف سایر پلاسمودیوم‌ها) تحت تأثیر اکثر داروهای ضد مالاریا قرار نمی‌گیرند، وجود آنها به تنهایی نشانه مقاومت دارویی یا نیاز به درمان مجدد نیست، اگر دوره‌ی کامل داروهای ضد مالاریا قبلاً داده شده است. گاهی پیگمان‌های مالاریایی فاگوسیت شده در مونوسیت‌های خون محیطی دیده می‌شوند و در صورت عدم وجود انگل، یافته فوق می‌تواند نشانه‌ای از عفونت اخیر باشد. بعد از پاک شدن انگل‌ها از بدن، پیگمان‌های مالاریایی داخل فاگوسیتی تا چند روزی در گستره خون محیطی، یا برای زمان‌های طولانی‌تر در اسپیراسیون مغز استخوان یا گستره مایع تهیه شده از سوراخ داخل پوستی قابل مشاهده است.

تشخیص مولکولی با تکثیر اسید نوکلئیک انگل به وسیله PCR از مشاهده میکروسکوپی یا تست‌های تشخیصی سریع، برای تشخیص انگل‌های مالاریا و شناسایی گونه‌ها، حساس‌تر است. استفاده از PCR به عنوان یک استاندارد بالینی در حال حاضر غیرعملی است ولی در مراکز مرجع در مناطق اندمیک استفاده می‌شود. در بررسی‌های اپیدمیولوژیک اثبات شده، استفاده از PCR فوق حساس برای شناسایی عفونت‌های بدون علامت بسیار کاربردی است زیرا برنامه‌های کنترل و ریشه‌کشی شیوع انگل را بسیار کاهش می‌دهند. تشخیص سرولوژیک چه با آنتی‌بادی فلورسنت غیرمستقیم و چه با ELISA برای غربالگری آینده‌نگر اهداکنندگان خون مفید است و ممکن است به عنوان معیارهای شدت انتقال در مطالعات اپیدمیولوژیک آینده به کار روند. سرولوژی جایگاهی در تشخیص بیماری حاد ندارد.

■ یافته‌های آزمایشگاهی در مالاریای حاد

معمولاً آنمی نورموکروم نورموسیتیک دیده می‌شود. شمارش لکوسیت‌ها عموماً طبیعی است ولی در عفونت‌های بسیار شدید ممکن است افزایش یابد. مونوسیتوز، لنفونی، و ائوزینوفیلی مختصر به همراه لنفوسیتوز و ائوزینوفیلی واکنشی در هفته‌های پس از عفونت حاد وجود دارد. شمارش پلاکت‌ها معمولاً تا حد $100/\mu$ کاهش می‌یابد. سرعت رسوب اریتروسیت‌ها (ESR)، میزان ویسکوزیته پلاسما، سطح پروتئین واکنشی C (CRP) و باقی پروتئین‌های فاز حاد بالاست. در عفونت‌های شدید ممکن است زمان‌های پروترومبین (PT) و زمان نسبی ترومبوپلاستین

(PTT) طولانی شود و ترمبوسیتوپنی شدیدتر دیده می‌شود. حتی در عفونت‌های خفیف هم سطح آنتی‌ترومبین III کاهش می‌یابد. در مالاریای غیر عارضه‌دار غلظت الکترولیت‌های پلاسما، نیتروژن اوره خون (BUN) و کراتینین معمولاً طبیعی است. در مالاریای شدید ممکن است اسیدوز متابولیک با کاهش غلظت‌های پلاسمایی گلوکز، سدیم، بیکربنات، فسفات و آلبومین همراه با افزایش لاکتات، نیتروژن اوره خون (BUN)، کراتینین، اورات، آنزیم‌های کبدی و عضلانی و بیلیروبین کونژوگه و غیرکونژوگه دیده شود. در افراد ایمن و نیمه‌ایمن هیپرگاماگلوبولینمی که در مناطق اندمیک مالاریا زندگی می‌کنند، معمول است. آنالیز ادرار معمولاً طبیعی است. در کودکان و بالغین مبتلا به مالاریای مغزی، میانگین فشار مایع مغزی نخاعی در پونکسیون کمر حدود 160 میلی‌متر آب است و محتویات CSF معمولاً طبیعی است یا قدری افزایش پروتئین تام [کمتر از $1g/L$ (کمتر از $100mg/dL$)] و افزایش سلول (کمتر از $20/\mu L$) دارد.

درمان

مالاریا

بیماران مبتلا به مالاریای شدید و افرادی که قادر به دریافت داروی خوراکی نیستند باید تحت درمان تزریقی ضد مالاریا قرار گیرند (جدول ۶-۲۲۴). می‌توان تست‌های حساسیت به داروهای ضد مالاریا را انجام داد، ولی این تست‌ها به‌طور معمول در دسترس نیستند، در موارد منفرد ارزش اخباری اندکی دارند و به‌دلیل کند بودن نتایج نمی‌توانند بر انتخاب درمان اثر بگذارند. در صورت ظن به وجود مقاومت در ارگانیزم عفونت‌زا، ارگانیزم فوق باید مقاوم تلقی شود.

WHO درمان ترکیبی برپایه‌ی آرتمیزینین (ACT) را به

عنوان درمان خط اول برای مالاریای فالسیپاروم بدون عارضه در مناطق اندمیک توصیه می‌کند. ACT خط اول درمان P. knowlesi هم هست و ACT یا کلروکین روی دیگر انواع مالاریا هم اثر دارند. انتخاب داروی همراه ACT به حساسیت احتمالی انگل‌های آلوده‌کننده بستگی دارد. ترکیبات برپایه‌ی آرتمیزینین گاهی در کشورهای معتدل در دسترس نیست - در آنها توصیه‌های درمانی محدود به داروهای موجود تأیید شده است. علیرغم شواهد روزافزون بروز مقاومت به کلروکین در پلاسمودیوم وِیواکس (در بخش‌هایی از اندونزی، اقیانوسیه، جنوب و شرق آسیا، و

ناخوش می‌شوند. آرتسونات تزریقی داخل وریدی به عنوان درمان اورژانس در مالاریای شدید توسط FDA ایالات متحده مورد تأیید قرار گرفته است. این دارو توسط سرویس دارویی مراکز پیشگیری و کنترل بیماری‌ها (CDC) قابل دسترسی است (انتهای همین فصل را برای نحوه ارتباط ملاحظه کنید). داروی ضدآریمی گلوکونات کینیدین قبلاً برای درمان مالاریای شدید در ایالات متحده به کار می‌رفت ولی تولید آن در سال ۲۰۱۹ متوقف شد؛ آرتسونات مؤثرتر و ایمن‌تر است. اگرچه کینین تزریقی در مناطق اندمیک به طور پیوسته با آرتسونات تزریقی جایگزین شده است، ولی هنوز نقشی در موارد بسیار اندکی از مالاریای فالسیپاروم شدید مقاوم به آرتمیزینین در آسیای جنوب شرقی، جایی که هم آرتسونات و هم کینین با یکدیگر در دوز کامل تجویز می‌شوند، دارد.

مالاریای فالسیپاروم شدید یک فوریت پزشکی است که نیاز به مراقبت ویژه پرستاری و درمان دقیق دارویی دارد. باید مکرراً وضعیت بیمار را ارزیابی کرد. داروهای کمکی مثل گلوکوکورتیکوئید با دوز بالا، اوره، هپارین، دکستران، دسفروکسامین، آنتی‌بادی ضدفاکتور نکروز کننده تومور آلفا، دوزهای بالای فنوباریتال (20 mg/kg)، مانیتول یا مایع با حجم بالا یا آلبومین بولوس بی‌تأثیر و یا حتی در برخی کارآزمایی‌های بالینی مضر بوده‌اند و نباید مورد مصرف قرار گیرند. در نارسایی حاد کلیه یا اسیدوز متابولیک شدید، در اسرع وقت باید هموفیلتراسیون^۴ یا همودیالیز آغاز شود.

در مالاریای شدید هرچه زودتر باید درمان تزریقی ضدمالاریا شروع شود. آرتسونات به صورت تزریق وریدی یا عضلانی، در تجویز راحت، بی‌خطر و به سرعت اثرگذار است. این دارو به تنظیم دوز در نارسایی کلیه و کبد نیاز ندارد و باید در زنان باردار مبتلا به مالاریای شدید استفاده شود. اگر آرتسونات در دسترس نباشد و آرتمتر یا کینین استفاده شود، باید یک دوز بارگیری اولیه داد تا هر چه زودتر دارو به سطح درمانی برسد. کینین در صورتی که سریع تزریق شوند باعث هیپوتانسیون خطرناک می‌شوند و بنابراین هنگامی که بطور

آمریکای مرکزی و جنوبی)، ولی کلروکین همچنان درمان مؤثر مالاریای پلاسمودیوم ویواکس، در بسیاری کشورها و P. اوال و مالاریه در همه جا است.

مقاومت به آرتمیزینین در P. فالسیپاروم در آسیای جنوب شرقی در دهه‌های گذشته رخ داده است و سپس مقاومت به piperazine و مفلوکین هم رخ داده است. ACT در حال شکست در Cambodia، ویتنام و نواحی حاشیهای تایلند هستند. مقاومت آشکار آرتمیزینین اکنون در منطقه‌ی Greater Mekong رایج است و اخیراً شواهد آشکاری از نظر ظهور مقاومت به آرتمیزینین در افریقای شرقی (رواندا، اوگاندا) وجود دارد. داروهای ضدمالاریای تقلبی یا با استاندارد پایین در بسیاری از کشورهای آسیا و آفریقا به فروش می‌رسند و ممکن است منجر به شکست درمان شوند. خصوصیات داروهای ضدمالاریا در جدول ۲۲۴-۷ شرح داده شده است.

مالاریای شدید

کارآزمایی‌های بالینی تصادفی کنترل شده بزرگ آرتسونات^۱ به صورت تزریقی که در واقع یک مشتق محلول در آب آرتمیزینین است، مرگومیر بزرگسالان و کودکان آسیایی ناشی از مالاریای فالسیپاروم شدید را به میزان ۳۵٪ در مقایسه با میزان مرگومیر کینین، کاهش داده است و میزان مرگ و میر در کودکان آفریقایی را به میزان ۲۲/۵٪ در مقایسه با آنهایی که کینین دریافت کرده‌اند کاهش می‌دهد. به همین جهت آرتسونات به عنوان داروی انتخابی برای کلیه بیماران مبتلا به مالاریای شدید در همه مناطق مطرح شده است. این دارو به صورت وریدی تجویز می‌شود اما می‌توان آن را به صورت داخل عضلانی نیز تزریق کرد (سریعاً جذب می‌شود). آرتمتر^۲ و داروی نزدیک به آن آرتموتیل^۳، ترکیبات با پایه‌ی روغنی هستند که به صورت داخل عضلانی تزریق می‌شوند، ولی از آنجا که جذب مناسبی ندارند از میزان مرگومیر به اندازه آرتسونات نمی‌کاهند. فورمولاسیون رکتال آرتسونات به عنوان درمان ارجح مبتنی بر جامعه قبل از ارجاع برای بیماران مناطق گرمسیری روستایی که نمی‌توانند داروی خوراکی مصرف کنند، شمرده می‌شود. مشخص شده است که تجویز رکتال آرتسونات قبل از ارجاع بیمار در مناطقی که به فرم تزریقی فوری این دارو دسترسی وجود ندارد باعث کاهش خطر مرگ و میر در کودکان شدیداً

1- artesunate

2- artemether

3- artemotil (arteether)

۴- در هموفیلتراسیون از یک فیلتر کوچک با مقاومت کم برای تصفیه مداوم خون استفاده می‌شود، و نیاز به پمپ و دستگاه‌های پیچیده همودیالیز ندارد - مترجم

جدول ۶-۲۲۴. رژیم‌های درمانی مالاریا^a

نوع بیماری یا درمان رژیم (ها)

مالاریای بدون عارضه

سوش‌های شناخته شده حساس به کلروکین از پ. و سواکس، پ. مالاریه، پ. اووال، پ. فالسیپاروم ^b	کلروکین (۱۰ mg) از داروی پایه به ازای هر کیلوگرم وزن بدن Stat، سپس ۵ mg/kg در ساعات ۱۲، ۲۴، و ۳۶ یا ادامه با ۱۰ mg/kg در ساعت ۲۴ و ۵ mg/kg در ساعت ۴۸ (۴۸)
درمان رادیکال برای عفونت پ. و سواکس یا پ. اووال (پیشگیری از عود)	آمودیاکین (۱۰-۱۲ mg/kg) از داروی پایه به ازای هر کیلوگرم وزن بدن روزانه برای سه روز) علاوه بر کلروکین یا آمودیاکین یا ACT، پریماکین (۰/۵ mg/kg) از داروی پایه به ازای هر کیلوگرم وزن بدن روزانه در آسیای جنوب شرقی و اقیانوسیه [دوز تانال ۷ mg/kg و ۰/۲۵ mg/kg در جاهای دیگر [دوز توتال ۳/۵ mg/kg] باید به مدت ۱۴ روز تجویز شود تا جلوی عود بیماری گرفته شود. ^c در کمبود G6PD خفیف، ۰/۷۵ mg/kg از داروی پایه باید هفته‌ای یک بار و به مدت ۸ هفته تجویز شود. در کمبود شدید G6PD نباید پریماکین داده شود.
مالاریای پلاسودیوم فالسیپاروم ^c	آرتسونات ^d (۴ mg/kg) روزانه برای ۳ روز) به علاوه سولفادوکسین (۲۵ mg/kg) / پریمتامین (۱/۲۵ mg/kg) به صورت تک‌دوز
	یا آرتسونات ^d (۴ mg/kg) روزانه برای ۳ روز) به علاوه آمودیاکین (۱۰ mg/kg) از داروی پایه به صورت روزانه و برای ۳ روز) ^d یا آرتمتر - لومفانتترین ^d (۱/۵ / ۹ mg/kg) دو بار در روز، ۳ روز به همراه غذا)
	یا آرتسونات ^d (۴ mg/kg) یک بار در روز برای ۳ روز) به علاوه مفلوکین (۲۴-۲۵ mg/kg) از داروی پایه - یا به صورت ۸ mg/kg یک بار در روز برای سه روز یا ۱۵ mg/kg در روز دوم و سپس ۱۰ mg/kg در روز سوم) ^f
	یا دی‌هیدروآرتیمیزینین - پیراکین ^d (دوز هدف: ۴/۲۴ mg/kg روزانه برای ۳ روز در کودکان با وزن کمتر از ۲۵ kg و ۴/۱۸ mg/kg روزانه برای ۳ روز در افراد با وزن ≥ 25 kg)
	یا آرتسونات - پیروناردین ^d (۴/۱۲ mg/kg) روزانه برای ۳ روز)
درمان خط دوم / درمان مالاریای وارد شده (غیراندمیک - مترجم).	هر کدام از داروهای آرتسونات ^e (۲ mg/kg) یک بار در روز به مدت هفت روز) یا کینین (۱۰ mg/kg) از نمک سه بار در روز برای هفت روز) به همراه یکی از سه مورد زیر: ۱- تتراسایکلین ^f (۴ mg/kg) چهار بار در روز برای هفت روز) ۲- داکسی‌سایکلین ^f (۳ mg/kg) روزانه برای هفت روز) ۳- کلیندامایسین (۱۰ mg/kg) دو بار در روز برای هفت روز)
	یا آتوواکون - پروگوانیل (۲۰/۸ mg/kg) روزانه برای ۳ روز با غذا)

مالاریای فالسیپاروم وخیم^a

آرتسونات^e (۲/۴ mg/kg) نمک شروع IV، سپس ۲/۴ mg/kg در ساعات ۱۲ و ۲۴ و در نهایت روزانه در صورت نیاز؛ برای کودکان با وزن کمتر از ۲۰ kg، به میزان ۳ mg/kg در هر روز داده شود)

یا، در صورت عدم دسترسی

آرتمتر^e (۳/۲ mg/kg) نمک شروع IM، ادامه با ۱/۶ mg/kg (روزانه)

یا، در صورت عدم دسترسی

دی‌هیدروکلرید کینین (20 mg/kg) از نمک^۱ به مدت ۴ ساعت انفوزیون شود، سپس 10 mg/kg از

نمک در طول ۲-۸ ساعت و هر هشت ساعت^۲ انفوزیون شود)

ه. در مناطق اندمیک جایی که انتقال پایین است، به جز در زنان باردار و شیرخواران، یک دوز منفرد پریماکین (25 mg/kg) (از داروی پایه) باید به تمام درمان‌های مالاریا فالسیپاروم اضافه شود تا با کشتن گامتوسیت‌ها از انتقال جلوگیری کند. این درمان حتی در کمبود G6PD نیز بی‌خطر است.

ب. اکنون مناطق محدودی مالاریای پ. فاسیپاروم حساس به کلروکین دارند.

ع. مطالعات بزرگ اخیر اشاره می‌کنند که این دوزهای توتال را می‌توان به رژیم‌های پریماکین ۷ روزه متراکم کرد.

د. در مناطقی که داروی همراه آرتسونات مؤثر باشد. ترکیبات با فورمولاسیون همراه دوز ثابت در دسترس هستند. امروزه WHO رژیم‌های ترکیبی آرتیمیزینین را به عنوان خط اول درمان مالاریا فالسیپاروم در تمام کشورهای گرمسیری توصیه کرده و طرفدار استفاده از ترکیبات با دوز ثابت است.

ه. مشتقات آرتیمیزین در برخی کشورها با هوای معتدل در دسترس نیستند.

ز. تتراسایکلین و داکسی‌سایکلین نباید در کودکان زیر ۸ سال و زنان حامله تجویز شود.

ح. به محض توانایی بیمار در دریافت مایعات از طریق دهان، دارودرمانی خوراکی باید جایگزین شود.

ط. به هنگام در دسترس بودن؛ آرتسونات داروی انتخابی است. اطلاعات مطالعات جنوب شرق آسیا حاکی از ۳۵٪ مرگ‌ومیر کمتر در درمان با این دارو در مقایسه با کینین است و مطالعات خیلی بزرگ در آفریقا کاهش ۲۲/۵٪ در میزان مرگ‌ومیر در مقایسه با کینین را نشان می‌دهند. دوز دارو در کودکانی که وزن کمتر از 20 kg دارند باید 3 mg/kg باشد.

ث. اگر به طور قطع در ۲۴ ساعت گذشته دوزهای درمانی کینین تجویز شده است باید از دوز بارگذاری پرهیز شود.

ز. انفوزیون‌ها می‌تواند با سالین ۰/۹٪ و دکستروز ۵-۱۰٪ در آب تجویز شود. سرعت انفوزیون برای کینین باید به دقت کنترل شود.

به سرعت با بنزودیازپین‌های داخل وریدی یا رکتال درمان شود. نقش استفاده پروفیلاکتیک از داروهای ضد تشنج در اطفال نامشخص است. در صورت عدم وجود حمایت تنفسی نباید برای پیشگیری از وقوع تشنج از دوز کامل بارگیری فنوباریتال (20 mg/kg) استفاده کرد، چون می‌تواند به ایست تنفسی منتهی شود.

هنگامی که بیمار هوشیار نیست باید سطح خونی گلوکز هر ۴ تا ۶ ساعت اندازه‌گیری شود. همه بیماران باید انفوزیون مداوم دکستروز را دریافت کنند و غلظت خونی بالای 4 mmol/lit باقی بماند. افت قند خون (کمتر از $2/2 \text{ mmol/L}$) یا 40 mg/dL) باید به سرعت با گلوکز بولوس درمان شود. هر ۶ تا ۱۲ ساعت باید شمارش انگل و اندازه‌گیری هماتوکریت تکرار شود. آنمی به سرعت به وجود می‌آید. قطعیتی در مورد آستانه ترانسفوزیون وجود ندارد چون برخی مدارک وجود دارد که آنمی متوسط ممکن است در بیمار با مالاریای شدید

وریدی تجویز می‌شوند، باید با دقت و توسط پمپ‌های کنترل‌کننده سرعت تزریق شوند. اگر این روش مقدور نبود، می‌توان کینین را به صورت داخل عضلانی و عمیق در قسمت قدامی ران تزریق کرد. محدوده درمانی مطلوب و مطمئنی برای کینین در مالاریای شدید تعیین نشده است، ولی در صورتی که غلظت کل پلاسمایی کینین $8-15 \text{ mg/L}$ باشد، دارو مؤثر است و سمیت جدی هم ایجاد نمی‌کند. در مالاریای شدید، پاکسازی سیستمیک و حجم توزیعی ظاهری کینین به طور چشمگیری کاهش می‌یابد، و اتصال به پروتئین‌های پلاسمایی هم افزایش می‌یابد و در نتیجه غلظت خونی که با یک دوز معین به دست می‌آید بیشتر است. اگر بیمار برای بیش از ۲ روز شدیداً ناخوش بماند یا نارسایی حاد کلیوی وی برطرف نشود، برای جلوگیری از تجمع توکسیک دارو، باید دوز نگهدارنده آن را ۳۰ تا ۵۰٪ کاهش داد. دوزهای اولیه را هیچگاه نباید کم کرد. تشنج باید

و اختلال عملکرد ارگان حیاتی، مفید باشد. توصیه شده است که اگر هماتوکریت به زیر ۲۰٪ برسد باید خون کامل (ترجیحاً تازه) یا گلبول‌های فشرده با توجه ویژه به وضعیت جریان خون بیمار و به آهستگی تجویز شود. در مناطقی با انتقال بالاتر مالاریا که ذخیره‌ی خون برای ترانسفوزیون کم است، آستانه‌ی ۱۵٪ استفاده می‌شود. کارکرد کلیه باید حداقل روزانه کنترل شود. کودکانی که با آنمی بسیار شدید (هموگلوبین کمتر از ۴g/dL) و تنفسی اسیدوتیک مراجعه می‌کنند، بلافاصله نیازمند انتقال خون هستند. ارزیابی صحیح حیاتی است. کنترل تعادل مایعات در بیماران مبتلا به مالاریای شدید به خصوص در بزرگسالان دشوار است و مرز بین ازدیاد حجم (و در نتیجه ادم ریوی) و کمبود حجم (و در نتیجه اختلال کارکرد کلیه) بسیار باریک است. مدیریت تعادل مایع در اینجا با مدیریت آن در سپسیس متفاوت است: بولوس مایع در مالاریای شدید قویاً خطرناک است. تغذیه‌ی نازوگاستریک را باید در بیماران غیرآینتوبه به تأخیر انداخت (برای ۶۰ ساعت در بزرگسالان و ۳۶ ساعت در بچه‌ها) تا خطر پنومونی آسپیراسیون کم شود. به محض آنکه بیمار بتواند مایعات مصرف کند، رژیم خوراکی را باید جایگزین درمان تزریقی کرد و دوره‌ی سه روزه ACT داده شود. باید از مفلوکین به عنوان درمان پیگیری مالاریای شدید به علت خطر افزایش یافته‌ی سندرم نورولوژیک پس مالاریایی خودداری کرد.

در مناطقی با انتقال بالای هم P. فالسیپاروم و هم P. ویواکس (جزیره‌ی گینه‌ی نو)، آنمی شدید و احتمالاً تهدیدکننده‌ی زندگی بین بچه‌ها شایع است و هر دو گونه در آن سهم دارند. در جای دیگر، مالاریای شدید ویواکس ممکن است رخ دهد اما شایع نیست. بسیاری بیماران عوارض همراه داشته‌اند که منجر به اختلال عملکرد ارگان حیاتی شده است.

P. Knowlesi ممکن است سبب بیماری شدید مرتبط با میزان زیاد انگل باشد. آسیب حاد کلیوی، دیسترس تنفسی، و شوک توصیف شده‌اند اما مالاریای مغزی رخ نمی‌دهد. درمان مالاریای شدید ویواکس و Knowlesi باید از توصیه‌های بیان شده برای مالاریای فالسیپاروم تبعیت کند. لطفاً کل جدول اسکن شود

ص ۱۵۸۶ کتاب اصلی

مالاریای بدون عارضه

عفونت ناشی از P. knowlesi، فالسیپاروم، باید به علت گرایش آنها به میزان بالای انگل و بیماری شدید با ترکیب بر پایه‌ی آرتیمیزینین درمان شوند. عفونت‌های ناشی از گونه‌های حساس P. ویواکس، P. مالاریه و P. اووال را باید با کلروکین خوراکی (کل دوز ۲۵mg/kg از داروی پایه) یا ACT درمان کرد. این رژیم‌های ACT که در حال حاضر توصیه می‌شوند در بالغین، کودکان و بارداری ایمن و مؤثر هستند. جزء سریع حذف‌شونده آرتیمیزینین معمولاً شامل یکی از مشتقات آرتیمیزینین (آرتسونات، آرتمتر یا دهیدروآرتیمیزینین) است که به مدت ۳ روز تجویز می‌شود و داروی دیگر معمولاً یک ترکیب آنتی‌مالاریا با حذف آهسته‌تر است که روی P. فالسیپاروم مؤثر است. ۶ رژیم ACT در حال حاضر توسط WHO توصیه شده است. (۱) آرتمتر - لومفانتین، (۲) آرتسونات - مفلوکین، (۳) دهیدروآرتیمیزینین - پیراکسین، (۴) آرتسونات - سولفادوکسین - پریمتامین، (۵) آرتسونات - آمودیاکسین و (۶) آرتسونات - پیرونازیدین می‌توان استفاده کرد. در مناطقی با انتقال پایین مالاریا، تک‌دوز پریماکسین (۰/۲۵mg/kg) - به عنوان گامتوسیتوسید P. فالسیپاروم برای کاهش قابلیت انتقال عفونت باید به ACT اضافه شود. این دوز پایین پریماکسین حتی در کمبود G6PD امن است. به زنان باردار نباید پریماکسین داد. همچنین آتوواکن - پروگوانیل در همه مناطق بسیار مؤثر است، گرچه به علت قیمت بالا و تمایل به ایجاد سریع مقاومت به ندرت در مناطق آندمیک استفاده می‌شود. بهبودی پس از این رژیم در مقایسه با ACT، آهسته‌تر است. یکی از مسائل مورد توجه به وجود آمدن مقاومت P. فالسیپاروم به آرتیمیزینین در Greater Mekong در آسیای جنوب شرقی است. عفونت با این انگل‌های مقاوم به آهستگی از خون پاک شده و نیمه عمر پاکسازی انگل بیش از ۵ ساعت و زمان پاکسازی آن از خون بیش از ۳ روز طول می‌کشد. میزان درمان با رژیم‌های ACT در برخی مناطق کاهش می‌یابد. ترکیب سه‌تایی ضد مالاریا تحت ارزیابی قرار دارد و تا امروز نتایج امیدوارکننده‌ای داشته است.

این رژیم‌های ACT ۳ روزه همگی به خوبی تحمل می‌شوند؛ هرچند مفلوکین با افزایش دفعات استفراغ و سرگیجه همراهی دارد. به عنوان خط دوم درمان برای بازگشت متعاقب خط اول درمان، یک رژیم ACT متفاوت

بیمار مطمئن باشیم) مقاومت دارویی محتمل است و باید رژیم دارویی را تغییر داد.

برای پاک کردن مراحل کبدی پایدار و جلوگیری از عود (درمان رادیکال)، بیماران مبتلا به پ. ویواکس یا پ. اوآل بعد از اطمینان از منفی بودن تست کمبود G6PD، باید پریماکین روزانه به مدت ۱۴ روز (0.5 mg/kg) از داروی پایه در آسیای شرقی و اقیانوسیه و در عفونت کسب شده در سایر مناطق، (0.25 mg/kg) مصرف کنند. همان دوز کلی ممکن است طی ۷ روز تجویز شود. اگر بیمار مبتلا به واریان‌های خفیف نقص G6PD است، می‌توان پریماکین را با دوز 0.75 mg/kg از داروی پایه (حداکثر 45 mg) هفته‌ای یک بار برای ۸ هفته تجویز نمود. در زنان باردار مبتلا به پ. ویواکس یا پ. اوآل نمی‌بایست پریماکین تجویز شود، اما بایستی توسط پروفیلاکسی سرکوب کننده با کلروکین (5 mg/kg از داروی پایه در هفته) تا زمان وضع حمل درمان شوند و پس از آن درمان رادیکال دریافت کنند. ۸- آمینوکیلنولین تافنوکین به آرامی حذف شده در برخی کشورها ثبت شده است. این دارو امکان علاج رادیکال را در یک تک دوز می‌دهد. خطر ناشی از همولیز طولانی مدت در کمبود G6PD از جمله در زنان هتروزیگوتی که ممکن است با غربالگری‌های فعلی G6PD نرمال باشند (که کمتر از ۳۰-۴۰٪ فعالیت آنزیم نرمال را کشف می‌کند)، الزام می‌کند که تمام بیماران باید تست کمی فعالیت G6PD را قبل از دریافت تافنوکین انجام دهند. فقط افراد با بیش از ۷۰٪ فعالیت طبیعی باید دارو را دریافت کنند. اثربخشی علاج‌بخش رادیکال در آسیای جنوب شرقی از پریماکین پایین‌تر است.

مدیریت عوارض

نارسایی حاد کلیه در صورتی که نیتروژن اوره خون یا کراتینین علیرغم تجویز مایعات کافی افزایش یابد، باید جهت جلوگیری از ازدیاد حجم، تجویز مایعات را محدود کرد. همانند سایر اشکال نارسایی حاد کلیه هیپرکاتابولیک، بهترین زمان درمان‌های جایگزینی کلیه، در مراحل اولیه بیماری است (فصل ۳۱۰). هموفیلتراسیون و همودیالیز مؤثرتر از دیالیز صفاقی هستند و با خطر مرگ‌ومیر پایین‌تری مرتبط هستند. بعضی از بیماران مبتلا به نارسایی کلیه مقدار کمی ادرار دفع می‌کنند که برای کنترل تعادل مایعات کافی است.

ممکن است داده شود؛ جایگزین دیگر یک دوره‌ی هفت روزه آرتسونات، یا کینین به علاوه تتراسیکلین، داکسی‌سایکلین یا کلیندامایسین است. در زنان حامله یا کودکان زیر ۸ سال استفاده از تتراسیکلین یا داکسی‌سایکلین توصیه نشده است، اگرچه شواهد مربوط به سمیت داکسی‌سایکلین در این گروه‌ها ضعیف است. کینین خوراکی بسیار تلخ است و معمولاً ایجاد سینکونیسیم می‌کند که با وزوز گوش، کُری صداها، زیر، تهوع، استفراغ و بی‌قراری مشخص می‌شود. پاسخ بالینی کندتر از درمان با ACT است. بیمار رژیم ۷ روزه موردنیاز برای کینین را به خوبی رعایت نمی‌کند.

بیماران را باید برای یک ساعت پس از مصرف هریک از داروهای ضد مالاریایی از نظر استفراغ تحت نظر داشت. در صورت استفراغ، دوز دارو باید تکرار شود. درمان علامتی بیمار با تجویز استامینوفن (پاراستامول) باعث کاهش تب و کاهش احتمال استفراغ کردن داروهای مصرف شده می‌شود. واکنش‌های خفیف CNS (تهوع، سرگیجه، اختلال خواب) شایع است. میزان بروز واکنش‌های شدید عصبی - روانی در درمان با مفلوکین در آسیا حدود یک در هزار است ولی در آفریقایی‌ها و گروه‌های نژادی سفید ممکن است به ۱ در ۲۰۰ هم برسد. تمام کینولین‌های ضد مالاریایی (کلروکین، آمودیاکین، مفلوکین و کینین) باعث تشدید هیپوتانسیون وضعیتی ناشی از مالاریا می‌شوند و همه آنها در کودکان بهتر از افراد بزرگسال تحمل می‌شوند. زنان حامله، خردسالان و بیماران که قادر به تحمل رژیم خوراکی نیستند و افراد غیرایمن (مثل مسافران) که مشکوک به مالاریا هستند باید به دقت ارزیابی شده و در صورت لزوم بستری شوند. اگر کوچک‌ترین شکی درباره گونه مالاریای بیماری‌زا وجود دارد، باید به عنوان مالاریای فالسیپاروم درمان شود. یک اسمیر خون منفی که توسط یک میکروسکوپیست با تجربه خوانده شده، احتمال مالاریا را خیلی کم می‌کند، ولی مالاریا را به‌طور کامل رد نمی‌کند و اسمیر ضخیم خون را باید مجدد ۱ و ۲ روز بعد برای رد تشخیص تهیه نمود. در افراد غیرایمن تحت درمان ضد مالاریایی باید روزانه شمارش انگل را تکرار کرد تا اسمیر ضخیم خون محیطی از نظر مراحل غیرجنسی انگل منفی شود. اگر سطح پارازیمی ظرف مدت ۷۲ ساعت پس از شروع به زیر ۲۵٪ میزان اولیه کاهش نیابد، یا آن که پارازیمی ظرف ۷ روز پاک نشود (در صورتی که به پایداری

این بیماران را در صورتی که سایر اندیکاسیون‌های دیالیز وجود نداشته باشند می‌توان تحت درمان محافظه‌کارانه قرار داد. عملکرد کلیه معمولاً ظرف چند روز بهبود می‌یابد، ولی بهبود کامل به چند هفته نیاز دارد.

ادم حاد ریوی (سندرم زجر تنفسی حاد) این سندرم توسط افزایش نفوذپذیری مویرگی ریوی رخ می‌دهد. سر بیماران را باید در وضعیت ۴۵ درجه نسبت به تخت قرار داد و به آنها اکسیژن و دیورتیک داخل وریدی تجویز کرد. اگر روش‌های فوری فوق باعث بهبودی نشوند باید هرچه زودتر تهویه با فشار مثبت را شروع کرد (فصل ۳۰۵). به ندرت، بیماران ممکن است اکسیژناسیون غشایی خارج بدنی نیاز داشته باشند.

هیپوگلیسمی بعد از تزریق آهسته دکستروز ۲۰٪ (۲mL/kg) طی ۱۰ دقیقه (اولیه، بایستی برای بیمار انفوزیون دکستروز ۱۰٪ (۱g/kg) در ساعت) را شروع کرد. پس از آن باید سطح خونی گلوکز را به طور منظم تعیین کرد، زیرا هیپوگلیسمی راجعه به خصوص در صورت مصرف کینین شایع است. در بیماران به شدت بدحال، هیپوگلیسمی معمولاً همراه با اسیدوز متابولیک (لاکتیک) روی می‌دهد و پیش‌آگهی بدی دارد.

سپس هنگامی که وضعیت هر بیماری حین درمان ضد مالاریایی، بدون دلیل مشخص و به صورت ناگهانی بدتر می‌شود، باید به هایپوگلیسمی یا سپتی‌سمی گرم منفی شک کرد. در مناطق آندمیک مالاریا که تعداد زیادی از کودکان دچار پارازیتمی هستند، معمولاً فتراق مالاریای شدید از سپسیس باکتریایی غیرممکن است. این کودکان بایستی از آغاز با یک داروی ضد مالاریا و همزمان یک آنتی‌بیوتیک وسیع‌الطیف با فعالیت علیه گونه‌های سالمونلای غیرتیفوئیدی درمان شوند. آنتی‌بیوتیک‌های تجربی نیز باید در بزرگسالان با بیش از ۲۰٪ پارازیتمی تجویز شوند. آنتی‌بیوتیک در بیمار شدیداً بدحال در هر سنی، که به درمان ضد مالاریایی پاسخ نمی‌دهد یا برخلاف انتظار بدتر می‌شود، باید مدنظر قرار گیرد.

سایر عوارض بیماران که دچار خونریزی خودبخودی می‌شوند باید خون تازه و ویتامین K داخل وریدی دریافت کنند. تشنج را باید با بنزودیازین‌های وریدی یا رکتال کنترل

کرد و در صورت نیاز بیمار را تحت حمایت تنفسی قرار داد. در هر بیمار غیروشیار مبتلا به تشنج همیشه باید به فکر پنومونی اسپیراسیون بود، به خصوص اگر بیمار دچار هیپرونتیلیاسیون پایدار باشد. در این حالت باید به بیمار داروی ضد میکروبی داخل وریدی و اکسیژن داد و پاکسازی راه‌های تنفسی نیز انجام گیرد.

ملاحظات جهانی

هدف ریشه‌کنی جهانی مالاریا همچنان یک چالش است. موفقیت به رهبری قوی، افزایش تعهد ملی و حمایت بین‌المللی نیاز دارد. دو ابزار اصلی به کار رفته جهت کنترل مالاریا، پشه‌بندهای آغشته به حشره‌کش (ITNs) [که قبلاً نشان داده شده که منجر به کاهش ۲۰٪ مرگ و میر ناشی از تمام علل در کودکان افریقایی شده] و ACTs است. داروهای جدید در حال تکامل هستند. یک واکسن (واکسن RTS, S/AS01) که در کودکان افریقایی منجر به ۲۵-۴۰٪ حفاظت علیه مالاریای فالسپاروم طی ۴ سال پیگیری شده است، اخیراً توسط WHO برای عرضه گسترده توصیه شده است. چالش‌های متعدد پیش رو در ریشه‌کنی مالاریا عبارت‌اند از: توزیع گسترده‌ی محل تولیدمثل آنوفل، تعداد زیادی افراد آلوده، مقاومت گسترده و در حال ظهور در P. فالسپاروم نسبت به ACTها، افزایش مقاومت به حشره‌کش و تغییرات رفتاری (برای جلوگیری از تماس با ITN) در ناقلین پشه آنوفلی و عدم کفایت منابع انسانی و مادی، زیرساخت‌ها و برنامه‌های کنترلی. ITNهای جدیدتر، pyrethroids را با piperonyl butoxide ترکیب کرده‌اند که آسیب‌پذیری پشه به pyrethroids را از طریق مهار CYP P450 افزایش می‌دهد. حذف مالاریای ویواکس با فقدان رژیم ساده و امن رادیکال درمانی به تعویق افتاده است.

پیشگیری از مالاریا

مالاریا را می‌توان با انجام صحیح موارد زیر محدود کرد: استفاده قانونمند از حشره‌کش‌ها برای کشتن پشه ناقل، تشخیص سریع، مدیریت مناسب بیمار و - در صورت امکان و مؤثر بودن - تجویز متناوب درمان پیشگیرانه، پیشگیری دارویی فصلی مالاریا یا کمپروویلاکسی برای گروه‌های پرخطر مانند زنان باردار و کودکان کم‌سن. حذف منطقه‌ای P. فالسپاروم را می‌توان با درمان گسترده توسط داروهای ضد مالاریای کُند حذف‌شونده

کامل قابل اعتماد نیست و هرگاه بیمار با سابقه سفر به منطقه اندمیک دچار تب شود، حتی علیرغم مصرف داروهای ضد مالاریایی پروفیلاکتیک همواره باید به مالاریا اندیشید.

زنان حامله‌ای که به مناطق مالاریا خیز سفر می‌کنند، باید از خطرات بالقوه آن آگاه شوند و توصیه شود که از تمامی سفرهای غیرضروری اجتناب کنند. تمام زنان حامله‌ای که در مناطق اندمیک زندگی می‌کنند، باید تشویق شوند که معاینات منظم قبل از زایمان شوند. مفلوکین تنها داروی توصیه شده برای زنان بارداری است که به مناطق با مالاریای مقاوم به دارو مسافرت می‌کنند؛ این دارو عموماً در سه ماهه‌های دوم و سوم حاملگی ایمن تلقی می‌شود و اطلاعات محدود در مورد استفاده در سه ماهه‌ی اول نیز اطمینان‌بخش هستند. داروهای کلروکین و پروگوانیل بی‌خطر محسوب می‌شوند، اما مناطق بسیار اندکی وجود دارد که این داروها را می‌توان برای پیش‌گیری توصیه کرد. بی‌خطر بودن سایر داروهای پروفیلاکسی ضد مالاریا در حاملگی هنوز به اثبات نرسیده است. به علاوه در مناطقی که مالاریا اندمیک است، پروفیلاکسی ضد مالاریایی در کودکان ۳ ماهه تا ۴ ساله باعث کاهش میزان مرگومیر می‌شود؛ چنین کاری ممکن است از نظر تدارکاتی یا اقتصادی در بسیاری از کشورها امکان‌پذیر نباشد. جایگزین - دادن درمان پیش‌گیری‌کننده‌ی متناوب^۱ (IPT) به زنان باردار، و در برخی مناطق هم‌چنین به شیرخواران یا پیش‌گیری شیمیایی فصلی مالاریا (SMC) در کودکان کم سن در حال اجرا است. دیگر استراتژی‌ها مثل غربالگری متناوب و درمان در حال ارزیابی هستند.

IPT در بارداری (IPTp) شامل دادن دوزهای درمانی سولفادوکسین - پیریمتامین در هر ویزیت قبل از تولد (نهایتاً یک بار در ماه) در سه ماهه‌ی دوم و سوم بارداری است. به زنانی با عفونت HIV که به عنوان پروفیلاکسی تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول می‌گیرند، نباید هم‌زمان سولفادوکسین - پیریمتامین داد. دی‌هیدروآرتیمیزینین - پیراکین در حال ارزیابی به عنوان داروی جایگزین است. IPT در نوزادی (IPTi) شامل دادن دوزهای درمانی سولفادوکسین - پیریمتامین همراه با ایمن‌سازی‌های برنامه‌ی گسترده‌ی WHO در مورد ایمن‌سازی در ۲، ۳ و ۹ ماهگی است. پیش‌گیری شیمیایی فصلی مالاریا عبارت است از دادن دوزهای ماهیانه‌ی آمودیاکسین و سولفادوکسین - پیریمتامین به بچه‌های ۳ ماه تا ۵۹ ماهه طی

مانند دی‌هیدروآرتیمیزینین - پیراکین با امنیت شتاب بخشید. علیرغم سرمایه‌گذاری‌هایی در جهت تهیه واکسن مالاریا به نظر نمی‌آید که در آینده نزدیک بتوان به واکسن مؤثر، مطمئن و طولانی‌اثری به‌طور عمومی دست یافت. در واقع، ایمنی حاصل از RTS,S/AS01 - واکسن کمکی تأیید شده از پروتئین نوترکیب اسپوروزویت - در کارآزمایی‌های انجام شده در جامعه در کودکان آفریقایی متوسط بود و محافظت سریعاً از بین می‌رود. واکسن در غنا، کنیا و ملاوی به عنوان بخشی از پروژه‌ی بزرگ پایلوت، استفاده می‌شود و به تازگی توسط WHO برای استفاده عمومی تأیید شده است. واکسن irradiated زنده اسپوروزویت در مراحل آخر ایجاد است. تحقیقات برای ایجاد واکسن محافظت‌کننده‌ی مالاریایی جفتی (با هدف‌گیری VAR2CSA) ادامه دارد. در حالی که تلاش برای ایجاد یکی یا چند واکسن مالاریا در افق دور دست وجود دارد، پیش‌گیری و کنترل بیش‌تر به استراتژی‌های ضد ناقلی و استفاده از دارو در آینده بستگی دارد.

■ محافظت فردی در مقابل مالاریا

روش‌های ساده جهت کاهش فرکانس از نیش پشه آلوده در مناطق مالاریا خیز بسیار مهم است. این روش‌ها شامل خودداری از تماس با پشه‌ها در زمان حداکثر تمایل آنها به تغذیه از خون (معمولاً در هنگام غروب تا سحر) و استفاده از مواد دافع حشرات حاوی DEET (۱۰ تا ۳۵ درصد) و یا پیکاریدین (۷٪)، اگر DEET غیرقابل قبول باشد، لباس مناسب و پشه‌بندهای آغشته به حشره‌کش‌ها یا سایر موارد آغشته به حشره‌کش است. استفاده وسیع از پشه‌بندهای آغشته به حشره‌کش پیرتروئید میزان بروز مالاریا را در مناطقی که پشه‌ها شب‌ها داخل منزل نیش می‌زنند، کاهش می‌دهد.

■ پیش‌گیری دارویی

(ج) ————— دول ۸-۲۲۴: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/>

yellowbook/2020/travel-related-infectious-disea-

ses/malaria) توصیه‌های پروفیلاکسی مالاریا بستگی به شناخت الگوهای محلی حساسیت دارویی گونه‌های پلاسمودیوم و احتمال کسب عفونت مالاریایی دارد. در صورت عدم اطمینان باید از داروهای مؤثر بر ضد مالاریا فالتسیپاروم مقاوم به درمان استفاده کرد [آتوواکن - پروگوانیل (مالارون)، داکسی‌سیکلین، یا مفلوکین]. پیش‌گیری دارویی هرگز به طور

جدول ۸- ۲۲۴. داروهای مورد استفاده در پروفیلاکسی مالاریا*

DRUG	USAGE	ADULT DOSE	PEDIATRIC DOSE	COMMENTS
Atovaquone-proguanil (Malarone)	Prophylaxis in areas with chloroquine- or mefloquine-resistant <i>Plasmodium falciparum</i>	1 adult tablet PO ^a	5-8 kg: ½ pediatric tablet daily ≥9-10 kg: ¾ pediatric tablet daily ≥10-20 kg: 1 pediatric tablet daily ≥20-30 kg: 2 pediatric tablets daily ≥30-40 kg: 3 pediatric tablets daily ≥40 kg: 1 adult tablet daily	Begin 1-2 days before travel to malarious areas. Take daily at the same time each day while in the malarious areas and for 7 days after leaving such areas. Atovaquone-proguanil is contraindicated in persons with severe renal impairment (creatinine clearance rate, <30 mL/min). In the absence of data, it is not recommended for children weighing <5 kg, pregnant women, or women breast-feeding infants weighing <5 kg. Atovaquone-proguanil should be taken with food or a milky drink.
Chloroquine phosphate (Aralen and generic)	Prophylaxis only in the very few areas with chloroquine-sensitive <i>P. falciparum</i> or areas with <i>P. vivax</i> only	300 mg of base (500 mg of salt) PO once weekly	5 mg of base/kg (8.3 mg of salt/kg) PO once weekly, up to maximum adult dose of 300 mg of base	Begin 1-2 weeks before travel to malarious areas. Take weekly on the same day of the week while in the malarious areas and for 4 weeks after leaving such areas. Chloroquine may exacerbate psoriasis.
Doxycycline (many brand names and generic)	Prophylaxis in areas with chloroquine- or mefloquine-resistant <i>P. falciparum</i> ^b	100 mg PO qd (except in pregnant women; see Comments)	≥8 years of age: 2 mg/kg PO qd, up to adult dose	Begin 1-2 days before travel to malarious areas. Take daily at the same time each day while in the malarious areas and for 4 weeks after leaving such areas. Doxycycline is contraindicated in children aged <8 years and in pregnant women.
Hydroxychloroquine sulfate (Plaquenil)	An alternative to chloroquine for primary prophylaxis only in the very few areas with chloroquine-sensitive <i>P. falciparum</i> or areas with <i>P. vivax</i> only	310 mg of base (400 mg of salt) PO once weekly	5 mg of base/kg (6.5 mg of salt/kg) PO once weekly, up to maximum adult dose of 310 mg of base	Begin 1-2 weeks before travel to malarious areas. Take weekly on the same day of the week while in the malarious areas and for 4 weeks after leaving such areas. Hydroxychloroquine may exacerbate psoriasis.
Mefloquine (Lariam and generic)	Prophylaxis in areas with chloroquine-resistant <i>P. falciparum</i> ^b	228 mg of base (250 mg of salt) PO once weekly	≤9 kg: 4.8 mg of base/kg (5 mg of salt/kg) PO once weekly 10-19 kg: ½ tablet once weekly 20-30 kg: ¾ tablet once weekly 31-45 kg: 1 tablet once weekly ≥46 kg: 1 tablet once weekly	Begin 1-2 weeks before travel to malarious areas. Take weekly on the same day of the week while in the malarious areas and for 4 weeks after leaving such areas. Mefloquine is contraindicated in persons allergic to this drug or related compounds (e.g., quinine and quinidine) and in persons with active or recent depression, generalized anxiety disorder, psychosis, schizophrenia, other major psychiatric disorders, or seizures. Use with caution in persons with psychiatric disturbances or a history of depression. Mefloquine is not recommended for persons with cardiac conduction abnormalities.
Primaquine	For prevention of malaria in areas with mainly <i>P. vivax</i>	30 mg of base (52.6 mg of salt) PO qd	0.5 mg of base/kg (0.8 mg of salt/kg) PO qd, up to adult dose; should be taken with food	Begin 1-2 days before travel to malarious areas. Take daily at the same time each day while in the malarious areas and for 7 days after leaving such areas. Primaquine is contraindicated in persons with G6PD deficiency. It is also contraindicated during pregnancy.
Primaquine	Used for presumptive antirelapse therapy (terminal prophylaxis) to decrease risk of relapses of <i>P. vivax</i> and <i>P. ovale</i>	30 mg of base (52.6 mg of salt) PO qd for 14 days after departure from the malarious area	0.5 mg of base/kg (0.8 mg of salt/kg), up to adult dose, PO qd for 14 days after departure from the malarious area	This therapy is indicated for persons who have had prolonged exposure to <i>P. vivax</i> and/or <i>P. ovale</i> . It is contraindicated in persons with G6PD deficiency as well as during pregnancy.

*Several antimalarial drugs are formulated as different salts (e.g., phosphate, sulfate, hydrochloride) and are therefore prescribed as base equivalents. For example, chloroquine phosphate 250 salt contains 155 mg base equivalent. It is very important to check when prescribing that the correct dose is being given. ^aAn adult tablet contains 250 mg of atovaquone and 100 mg of proguanil hydrochloride. ^bA pediatric tablet contains 62.5 mg of atovaquone and 25 mg of proguanil hydrochloride. ^cVery few areas now have chloroquine-sensitive *falciparum* malaria. ^dOne tablet contains 228 mg of base (250 mg of salt).

Abbreviation: G6PD, glucose-6-phosphate dehydrogenase.

Source: Centers for Disease Control and Prevention, <https://www.cdc.gov/malaria/travelers/index.html>.

درمان ضد مالاریایی در محل است. خوددرمانی حذسی به وسیله اتوواکون - پروگوانیل (برای ۳ روز متوالی) یا توسط یکی از ترکیبات بر پایه آرتمیزینین، تحت شرایط خاصی می‌تواند مدنظر قرار گیرد؛ اما توصیه‌های پزشکی در مورد خوددرمانی باید پیش از ترک مبدأ به مقصد مناطق مالاریاخیز، و نیز بلافاصله پس از شروع بیماری مطالبه شود. کلیه اقدامات برای تأیید تشخیص بایستی انجام شود.

آتوواکن - پروگوانیل (مالارون؛ ۱/۵-۳/۲۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن یا ۱۰۰-۲۵۰ mg روزانه، دوز بالغین) یک ترکیب ثابت است که به‌عنوان داروی پروفیلاکسی، یکبار در روز تجویز می‌شود و بسیار عالی توسط بزرگسالان و کودکان عمل می‌شود. ترکیب فوق علیه تمامی انواع مالاریا از جمله مالاریا فالسیپاروم مقاوم به چند دارو مؤثر است. بهترین راه برای به‌حداکثر رسانیدن جذب دارو،

۴-۳ ماه بارانی سال در منطقه‌ی ساحل آفریقا. بچه‌های متولد شده از مادران غیرایمن در مناطق اندمیک مالاریا (معمولاً مهاجرانی که به این مناطق می‌روند) باید از زمان تولد پروفیلاکسی دریافت کنند.

مسافری به مناطق اندمیک باید دو روز تا دو هفته قبل از سفر مصرف داروهای آنتی‌مالاریایی پروفیلاکتیک را شروع کنند تا عوارض ناخواسته در صورت وقوع شناخته شوند و سطح خونی مناسب نیز در هنگام ورود به منطقه ایجاد شود (جدول ۸-۲۲۴). پروفیلاکسی ضد مالاریایی باید تا ۴ هفته پس از ترک منطقه اندمیک ادامه یابد، بجز در مورد اتوواکن - پروگوانیل یا پیرماکین؛ چون این داروها دارای فعالیت بارز بر ضد مراحل کبدی عفونت هستند (پروفیلاکسی علتی) و می‌توانند یک هفته پس از خروج از مناطق اندمیک قطع شوند. اگر موارد مشکوک به مالاریا در مسافران تشخیص داده شود، اولویت مهم، تشخیص صحیح و

کراتوپاتی برگشت‌پذیر)، عدم تحمل گوارشی، الویسی یا خارش، نمی‌توانند آن را تحمل کنند. کلروکین در حاملگی بی‌خطر است. با تجویز طولانی‌مدت به مدت بیش از ۵ سال، نوعی رتینوپاتی مشخص وابسته به دوز ایجاد می‌شود، ولی در دوزهایی که جهت پروفیلاکسی ضد مالاریا استفاده می‌شود، چنین عارضه‌ای نادر است. واکنش‌های ایدیوسینکراتیک یا آلرژیک نیز نادرند. میوپاتی اسکلتی و/یا قلبی یک مشکل بالقوه در استفاده درازمدت پروفیلاکتیک است، اگرچه چنین عارضه‌ای اغلب در دوزهای بالایی که جهت آرتريت روماتوئید استفاده می‌شود، رخ می‌دهد. واکنش‌های عصبی - روانی و بیثورات پوستی، غیرمعمول هستند. آمودیاکین، در صورت استفاده ادامه‌دار هفتگی، با خطر بالای آگرانولوسیتوز (۱ نفر در هر ۲,۰۰۰ نفر) و همچنین سمیت کبدی (۱ نفر در هر ۱۶,۰۰۰ نفر) مرتبط است و نباید جهت پروفیلاکسی هفتگی از آن استفاده کرد. کلروکین، آمودیاکین و پیراکین همگی منجر به طولانی شدن متوسط QT در الکتروکاردیوگراف می‌شوند ولی با آریتمی‌های بطنی در دوزهای درمانی مرتبط نیستند.

ثابت شده که پریماکین (۵mg/kg) از داروی پایه یا دوز روزانه بالغین ۳۰ میلی‌گرم دریافت شده با غذا) (ترکیب ۸ آمینوکلینولین) در پیشگیری از مالاریا فالسیپاروم و ویواکس مقاوم به دارو در بالغین، بی‌خطر و مؤثر است. این دارو می‌تواند در بالغین (بجز زنان باردار) که به دیگر داروهای توصیه شده تحمل نشان نمی‌دهند، مدنظر قرار گیرد می‌توان از درد شکمی با مصرف پریماکین با غذا، ممانعت به عمل آورد. کمبود G6PD باید قبل از تجویز پریماکین رد شود. در گذشته، مهارکننده‌های دی‌هیدروفولات ردوکتاز یعنی پریمتامین و پروگوانیل (کلروگوانید) به طور وسیعی مورد استفاده قرار می‌گرفتند، ولی به علت به وجود آمدن سریع سوش‌های مقاوم در پ. فالسیپاروم و پ. ریواکس استفاده از آنها محدود شده است. درحالی‌که کینولین‌های ضد مالاریا نظیر کلروکین (یک ۴ - آمینوکلینولین) فقط بر فاز اریتروسیته رشد انگل اثر می‌گذارند، مهارکننده‌های دی‌هیدروفولات ردوکتاز (همچنین آتوواکن و پریماکین) رشد پرماریتروسیته انگل در کبد (پروفیلاکسی علتی) و رشد انگل در بدن در پشه (فعالیت اسپورویتوسیدی) را نیز مهار می‌کنند. پروگوانیل بی‌خطر است و خوب تحمل می‌شود، گرچه در حدود ۸٪ بیماران زخم دهانی رخ می‌دهد. این دارو برای پروفیلاکسی از مالاریا در حاملگی بی‌خطر است. استفاده پروفیلاکتیک از ترکیب پریمتامین و سولفادوکسین به علت میزان بروز غیرقابل

مصرف همزمان با غذا یا شیر است. این دارو در صورتی که میزان فیلتراسیون گلومرولی کمتر از ۳۰ ml/min باشد، توصیه نمی‌شود. اطلاعات اندکی در مورد ایمنی رژیم فوق در حاملگی وجود دارد.

مفلوکین (۲۵۰mg) از نمک به‌طور هفتگی، دوز بزرگسالان به صورت گسترده جهت پروفیلاکسی ضد مالاریا استفاده می‌شود، زیرا معمولاً علیه مالاریای فالسیپاروم مقاوم به چند دارو مؤثر است و نسبتاً نیز خوب تحمل می‌شود. دارو به ندرت حملات سایکوز و تشنج در دوزهای پروفیلاکسی می‌دهد که دفعات بیشتر این موارد در دوزهای بالاتر که برای درمان استفاده می‌شود، دیده می‌شوند. تهوع خفیف، سرگیجه، گیجی و منگی، الگوی آشفته خواب، رویاهای واضح، ضعف و احساس کسالت از عوارض شایع‌تر دوزهای پروفیلاکتیک است. این دارو در افراد زیر کنتراژیکه است: مسافران با حساسیت شناخته شده و افراد دچار افسردگی فعال یا اخیر، اختلال اضطرابی، سایکوز، اسکیزوفرنی، دیگر اختلالات روانپزشکی عمده یا تشنج؛ مفلوکین در بیماران دچار اختلالات هدایتی قلب توصیه نمی‌شود، هر چند شواهد نشان می‌دهند که کاردیوتوکسیسیته آن بسیار ضعیف است. اطمینان از بی‌خطر بودن مفلوکین در پروفیلاکسی زنان حامله در حال افزایش است؛ در مطالعاتی در آفریقا، پروفیلاکسی با آن در زمان حاملگی مؤثر و بی‌خطر بوده است. تجویز روزانه داکسی‌سیکلین (دوز بالغین، ۱۰۰mg روزانه) جایگزین مؤثری برای آتوواکن - پروگوانیل یا مفلوکین است. داکسی‌سیکلین معمولاً به خوبی تحمل می‌شود ولی می‌تواند به برفک ولوواژینال، اسهال و حساسیت به نور منجر شود و نمی‌توان از آن در پروفیلاکسی کودکان کمتر از ۸ سال یا زنان حامله استفاده نمود؛ اگرچه شواهد مضر بودن آن وجود ندارد.

دیگر نمی‌توان به کلروکین برای پیشگیری از پ. فالسیپاروم در تقریباً اکثر مناطق اندمیک، تکیه کرد، ولی از آن در پیشگیری و درمان مالاریا ناشی از سایر گونه‌های پلاسمودیوم انسانی و پ. فالسیپاروم در کشورهای آمریکای مرکزی در غرب و شمال کانال پاناما و کشورهای کارائیب استفاده می‌شود. پ. ویواکس مقاوم به کلروکین از آسیای شرقی، اقیانوسیه و آمریکای جنوبی و مرکزی گزارش شده است. مقاومت سطح بالا به P. دیواکس در اقیانوسیه و اندونزی شایع است. کلروکین معمولاً خوب تحمل می‌شود، گرچه برخی از بیماران به علت احساس کسالت، سردرد، علایم بینایی (ناشی از

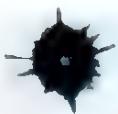
■ برای مطالعه بیشتر

DONDORP AM et al: Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): An open-label, randomised trial. *Lancet* 376:1647, 2010.

VAN DER PLUJM RW et al: Triple artemisinin-based combination therapies versus artemisinin-based combination therapies for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria: A multicentre, open-label, randomised clinical trial. *Lancet* 395:1345, 2020. Erratum in: *Lancet* 395:1344, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION: Guidelines for the Treatment of Malaria, 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2015. Available at apps.who.int/iris/bitstream/10665/162441/1/9789241549127_eng.pdf. Accessed December 8, 2017.

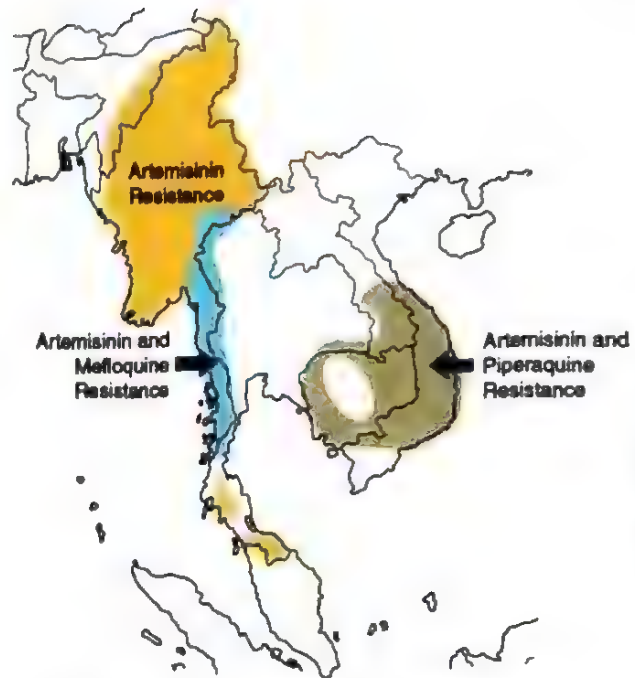
WORLD HEALTH ORGANIZATION: Severe malaria. *Trop Med Int Health* S1(i-vii), 2014. Available at [dx.doi.org/10.1111/tmi.12313_1](https://doi.org/10.1111/tmi.12313_1). Accessed December 8, 2017.



۲۲۵ بابزیوز

Edouard Vannier, Jeffrey A. Gelfand

بابزیوز یک بیماری عفونی در حال ظهور است که توسط پارازیت‌های پروتوزان از جنس بابزیا ایجاد می‌شود که به سلول‌های قرمز خون (RBC) تهاجم و نهایتاً آنها را لیز می‌کند. اغلب موارد در ایالات متحده در طی ماه‌های تابستان اتفاق می‌افتند و توسط بابزیا میکروتی ایجاد می‌شوند که گونه‌ای است که معمولاً در جوندگان کوچک یافت می‌شود و توسط کنه آهو، *Ixodes scapularis* منتقل می‌گردد. علائم مانند بیماری شبه آنفلوآنزا است. یک دوره استاندارد منفرد آتوواکن همراه با آزیترومایسین اغلب برای رسیدن به علاج کافی می‌باشد. بیماران دارای ضعف ایمنی شدید در خطر عفونت پایدار و مقاومت آنتی‌بیوتیکی قرار دارند و باید برای مدت طولانی‌تری نسبت به بیماران با کفایت ایمنی تحت درمان قرار گیرند. تعویض خون کمکی می‌تواند در موارد شدید مفید باشد. در غیاب واکسن و پروفیلاکسی، افراد در خطر بابزیوز شدید باید تماس خود با کنه‌ها را به حداقل برسانند و در صورت امکان از مناطق



عفونت‌های پروتوزایی

شکل ۱۰-۲۲۴ میزان کنونی جغرافیایی مقاومت به آرتمیزینین و درمان ترکیبی برپایه آرتمیزینین در پلاسمودیوم فالسیپاروم در منطقه‌ی Greater Mekong.

قبول مسمومیت شدید، به صورت هفتگی توصیه نمی‌شود. این مسمومیت‌ها به طور عمده عبارت‌اند از: درمانیت اگزوفلیاتیو یا سایر یثورات پوستی، آگرانولوسیتوز، هپاتیت و اتوزینوفیلی ریوی (میزان بروز ۱ در ۷,۰۰۰؛ واکنش‌های کشنده ۱ در ۱۸,۰۰۰). به علت گسترش و شدت روزافزون مقاومت دارویی ضد مالاریا (شکل ۱۰-۲۲۴)، مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها (CDC) توصیه می‌کند که مسافران و سازمان‌های مسافرتی در انتخاب داروی پروفیلاکسی ضد مالاریا، مقصد خود، نوع مسافرت، داروهایی که دریافت می‌کنند و خطرات بهداشتی را مدنظر قرار دهند. یک مشکل در کشورهای جنوب شرق آسیا و آفریقای تحت صحرا، افزایش روزافزون داروهای ضد مالاریا (و سایر داروها)ی تقلبی و با استاندارد پایین است؛ بنابراین مسافران باید داروهای پیشگیری را از یک منبع قابل اعتماد، پیش از سفر به کشور مالاریا خیز تهیه کنند. درباره ارزیابی در شکست پروفیلاکسی یا درمان مالاریا می‌توان با بخش‌های بهداشت منطقه‌ای یا ایالتی و CDC Malaria Hotline (۷۷۸-۴۸۸-۷۷۰) و یا مرکز عملیات اورژانس CDC (۷۱۰-۴۸۸-۷۷۰) مشاوه نمود.

■ اتیولوژی، اپیدمیولوژی و روش‌های انتقال

به تعداد اندکی از گونه‌های بایزیا به عنوان عوامل اتیولوژیک بایزیوز انسان اشاره شده است. این گونه‌ها از پستانداران وحشی یا اهلی به عنوان میزبانان مخزن استفاده می‌کنند و در سیکل انزوئوتیک خود توسط کنه‌ها حفظ می‌شوند. انسان‌ها میزبانان اتفاقی هستند و بیماری را به دیگران منتقل نمی‌کنند. اکثر موارد بایزیوز انسان از سراسر نیمکره شمالی گزارش شده‌اند ولی عامل اهلی اتیولوژیک براساس قاره تفاوت می‌کند.

ایالات متحده • توزیع جغرافیایی ب. میکروتی

عامل اتیولوژیک تقریباً تمام موارد در ایالات متحده است. اغلب موارد (حدود ۹۵٪) از شمال شرقی و میانه غربی فوقانی خصوصاً از هفت ایالت گزارش شده‌اند: ماساچوست، رود آیلند، کانکتیکات، نیویورک، نیوجرسی، مینسوتا، و ویسکانسین (شکل ۲۲۵-۱). جدا از ب. میکروتی سایر گونه‌های بایزیا به ندرت منجر به بیماری در ایالات متحده می‌شوند. عفونت علامتدار با *Babesia duncani* و ارگانسیم‌های نوع *B. duncani* از ایالت واشنگتن، اورگان و کالیفرنیا گزارش شده‌اند. عفونت علامتدار با ارگانسیم‌های شبه *Babesia divergens* در ایالت واشنگتن تأیید شده‌اند ولی در ایالت‌های مرکزی آرکانساس، میسوری، میشیگان و کنتاکی نیز وجود دارد.

بروز بایزیوز از ژانویه ۲۰۱۱ تاکنون بیماری قابل توجه ملی شده است. موارد به صورت هفتگی توسط دپارتمان‌های بهداشت ایالتی به CDC از طریق سیستم نظارت بیماری‌های قابل توجه ملی گزارش می‌شوند. در سال ۲۰۱۸ تعداد کلی ۲۱۶۱ مورد از ۲۸ ایالت از مجموع ۴۰ ایالت که بایزیوز مورد توجه بوده، گزارش شدند. در سال ۲۰۰۸ زمانی که گزارش به CDC هنوز قرار بود برقرار شود، ۶۲۴ مورد برای دپارتمان‌های بهداشت در هفت ایالت شدیداً اندمیک شناخته شده بودند؛ یک دهه قبل این تعداد ۲۳۰ مورد بود. افزایش در بروز در طی زمان به بهترین نحو با تراکم بیشتر کنه‌ها در مناطق بسیار اندمیک و همچنین گسترش مداوم دامنه جغرافیایی به کار رفته توسط این کنه‌ها توجیه می‌شود. اگرچه ب. میکروتی و بورلیا بورگدورفری (عامل بیماری لایم؛ فصل ۱۸۶) در چرخه زندگی انزوئوتیک خود توسط کنه آهوی *I. scapularis* حفظ می‌شوند، گسترش جغرافیایی بایزیوز از بیماری لایم عقب مانده است. این تأخیر در گسترش

جغرافیایی احتمالاً منعکس‌کننده تناسب ضعیف اکولوژیک ب. میکروتی در مقایسه با ب. بورگدورفری می‌باشد و مطابق با این مشاهده است که ب. بورگدورفری به حفظ ب. میکروتی در چرخه انزوئوتیک خود کمک می‌کند. سایر عوامل مرتبط با افزایش در بروز عبارتند از تماس بیشتر ساکنین با کنه‌ها به دلیل تقسیم‌بندی جنگل در مناطق حومه شهر و گذراندن زمان بیشتر در فعالیت‌های اوقات فراغت در علفزار یا مناطق جنگلی. شیوع سرمی آنتی‌بادی‌های مخصوص ب. میکروتی به زیادی ۹٪ در بین ساکنین ایالات شدیداً اندمیک خصوصاً در مناطقی با بالاترین بروز بیماری بوده است. میزان مشابهی در بین اهداکنندگان خون این ایالات بسیار اندمیک مورد توجه قرار گرفته است که اشاره به این موضوع می‌کند که بایزیوز کمتر از حد گزارش می‌شود و/یا اینکه عفونت بدون علامت شایع‌تر از میزانی است که تشخیص داده شده است.

روش‌های انتقال گزش کنه ب. میکروتی در درجه

اول در طی تغذیه خون کنه *I. scapularis* کسب می‌شود. فقط نیمی (حدود ۴۵٪) از بیماران گزش کنه را طی ۸ هفته قبل از آغاز علامت به یاد می‌آورند. هم نمف‌ها (nymphs) و هم کنه‌های بالغ می‌توانند ب. میکروتی را منتقل کنند؛ لاروهای کنه آلوده نیستند چون ب. میکروتی از طریق تخمدان منتقل نمی‌شود. سه چهارم مورد از ژوئن تا اوت تظاهر می‌یابند چون نمف‌ها (ناقل اولیه) از اواخر بهار تا اوایل تابستان فعال هستند. بیمارانی که در اواخر تابستان یا اوایل پاییز تظاهر می‌یابند احتمالاً ب. میکروتی را از کنه ماده بالغ کسب کرده‌اند. *B. duncani* و ارگانسیم‌های شبه *B. divergens* به نظر می‌رسد که به ترتیب توسط کنه‌های *Dermacentor albipictus* و *Ixodes dentatus* منتقل شوند.

انتقال خون بیش از ۳۰۰ مورد از بایزیوز منتقل شده توسط ترانسفوزیون به دلیل ب. میکروتی گزارش شده است. اغلب موارد ناشی از ترانسفوزیون RBC متراکم بوده‌اند؛ تعداد کمی به دلیل پلاکت‌های مشتق از خون کامل آلوده شده با RBC بودند. در زمان ترانسفوزیون، سن واحدهای RBC یخچالی بین ۴ تا ۴۲ روز بوده، بازه‌ای که اشاره به این موضوع دارد که ب. میکروتی در طول عمر مفید واحد RBC قابل حیات باقی می‌ماند. بایزیوز منتقل شده از راه ترانسفوزیون در تمام طول سال رخ می‌دهد چون عفونت ب. میکروتی می‌تواند برای بیش

از یک سال در حاملین بدون علامت درمان نشده باقی بماند. با توجه به فصلی بودن بابزیوز منتقل شده توسط کنه، سه چهارم موارد بابزیوز منتقل شده توسط ترانسفوزیون از ژوئن تا نوامبر تشخیص داده شده‌اند. مشابه بابزیوز منتقله از کنه، بروز بابزیوز منتقل شده توسط ترانسفوزیون در ۱۵ سال گذشته شدیداً افزایش یافته است. اغلب موارد (بیش از ۸۵٪) در ساکنین مناطق بسیار اندمیک رخ می‌دهد ولی بابزیوز منتقل شده توسط ترانسفوزیون در مناطق غیر اندمیک زمانی که محصولات خونی آلوده از مناطق اندمیک به این مناطق وارد می‌شوند یا زمانی که حاملین بدون علامت ب. میکروتی در مناطق غیر اندمیک خون اهدا می‌کنند، اتفاق می‌افتد. ب. میکروتی پاتوزنی است که اغلب توسط تحقیقات بر روی بیماری‌های منتقل شده توسط ترانسفوزیون، تشخیص داده می‌شود. از ۲۰۱۰ تا ۲۰۱۶، ب. میکروتی مسئول یک چهارم مرگ‌های مرتبط با ترانسفوزیون به دلیل آلودگی میکروبی بود. B.duncani در سه مورد بابزیوز منتقل شده توسط ترانسفوزیون دخیل بوده است؛ که هیچ کدام به مرگ ختم نشد. یک مورد کشنده عفونت شبه B.divergens در آرکانساس مشکوک است که ناشی از واحدهای RBC متراکم وارد شده از میسوری باشد.

انتقال عمودی عبور ب. میکروتی از جفت تأیید شده ولی نادر است. اکثر موارد بابزیوز نوزادی از طریق ترانسفوزیون خون یا گزش کنه کسب شده‌اند. شیرخواران (کمتر از یک سال) کمتر از ۱٪ تعداد سالانه موارد بابزیوز گزارش شده به CDC را تشکیل می‌دهند.

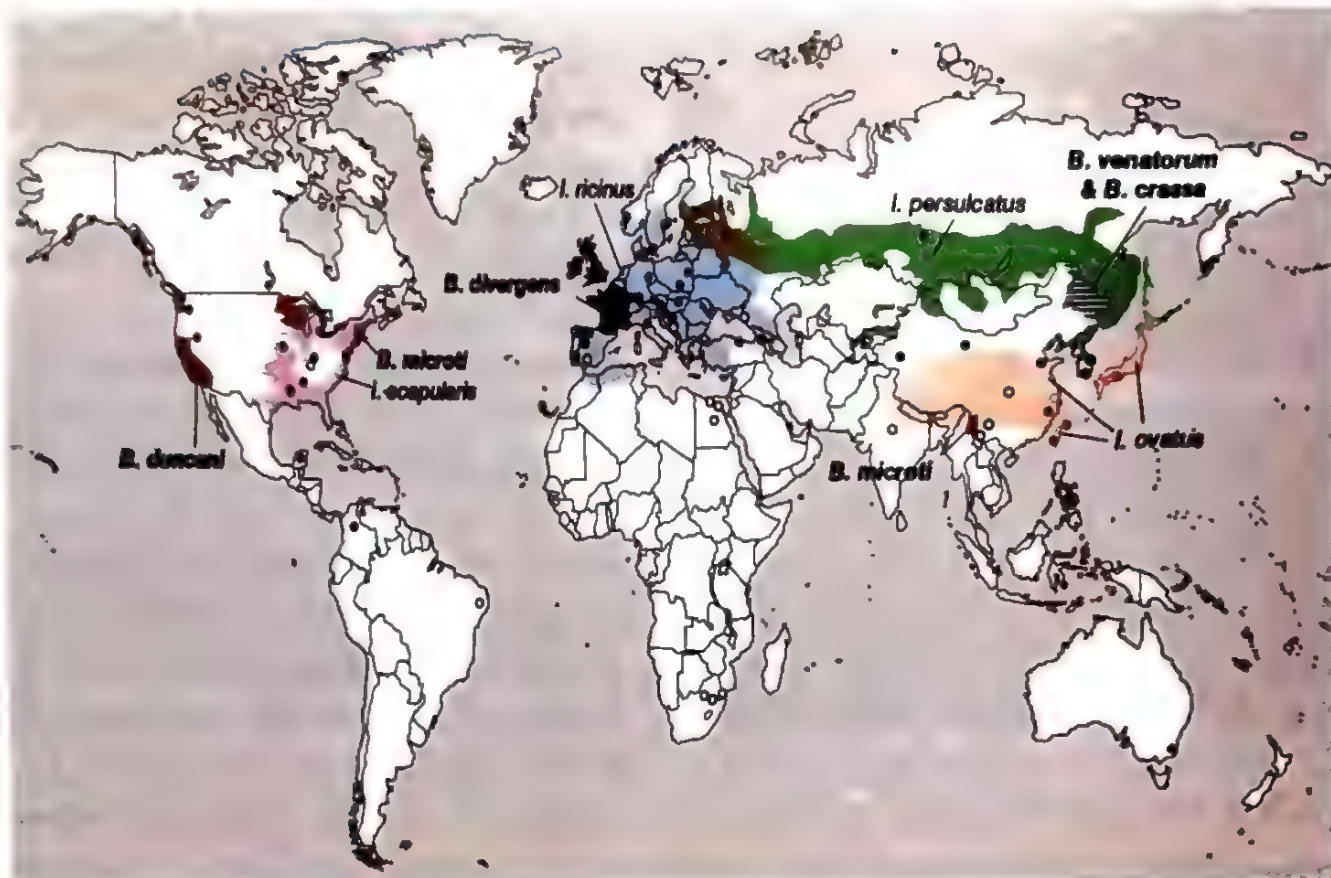
پیوند ارگان توپراین راه غیرمعمول انتقال در یک گزارش موردی برجسته شده است. برای دو بیمار ۸ هفته بعد از پیوند کلیه آلوگرافت از یک دهنده منفرد که به مدت کوتاهی قبل از مرگش چندین بار تحت ترانسفوزیون قرار گرفته بود، تشخیص بابزیوز داده شد. قرنیه‌های دهنده مرده پیوند زده شده بودند ولی هیچ کدام از دریافت کنندگان با ب. میکروتی آلوده نشدند؛ این نتیجه پیشنهاد می‌دهد که RBCهایی که در شبکه عروقی یا مایعات کلیه‌های اهدا شده باقی مانده بودند منبع ب. میکروتی بودند.

عوامل خطر اکثر افراد (حدود ۸۰٪) که با علائم بابزیوز تظاهر می‌کنند، ۵۰ سال یا بیشتر سن دارند. بیمارانی که در بیمارستان

بستری شده‌اند (سن متوسط ۶۸ سال) یک دهه مسن‌تر از افرادی هستند که بستری نشده‌اند (سن متوسط ۵۹ سال). اگرچه سن بالای ۷۵ سال عامل خطر بستری در بیمارستان است، ولی عامل خطر بابزیوز شدید نمی‌باشد. عوامل خطر اصلی بابزیوز شدید عبارتند از فقدان طحال و سرکوب ایمنی. فقدان طحال می‌تواند مادرزادی، عملکردی (به عنوان مثال به دلیل بیماری سلیاک یا هموگلوبینوپاتی‌ها مثل بیماری سلول داسی و تالاسمی) یا اکتسابی (به دلیل اسپلنکتومی) باشد. سرکوب ایمنی اغلب ایاتروژنیک است و با شرایطی مثل اختلالات خودایمن، اختلالات التهابی مزمن، بدخیمی‌ها یا پیوند مرتبط می‌باشد. سرکوب ایمنی می‌تواند جزئی از بیماری‌های همراه مثل آگاما گلوبولینمی وابسته به X، هیپوگاما گلوبولینمی مشترک متغیر، و HIV/ایدز باشد. عوامل خطر بابزیوز منتقل شده با ترانسفوزیون عبارتند از شرایطی که نیازمند ترانسفوزیون خون هستند، مثل اختلالات خونی، آنمی ناشی از پره‌ماچوریتی، خونریزی طی جراحی، بیماری گوارشی و جراحی قلبی عروقی یا سایر اقدامات قلبی عروقی.

خارج از ایالات متحده بابزیوز مرتبط با مسافرت ممکن است شایع‌تر شود اگر همان‌طور که پیش‌بینی می‌شود، گونه‌های بابزیا به ظهور خود در سراسر جهان ادامه دهند (شکل ۲۲۵-۱).

اروپا از زمانی که مورد شاخص از Croatia در ۱۹۵۷ گزارش شد، بیش از ۴۰ مورد در اروپا به B.divergens نسبت داده شده‌اند. B.divergens انگل گاو است که توسط کنه گوسفند به نام Ixodes ricinus منتقل می‌شود. اکثر موارد در ایرلند و فرانسه رخ داده‌اند و در مناطقی با مزارع گاو شایع‌تر بوده‌اند. موارد منفرد از فنلاند، سوئد، نروژ، اسپانیا، پرتغال، ترکیه، روسیه و گرجستان گزارش شده‌اند. عفونت در افراد با ایمنی سالم به ندرت تشخیص داده می‌شود؛ اکثر بیماران فاقد طحال هستند. ۵ مورد ناشی از بابزیا وناتوروم از ایتالیا، اتریش، آلمان و سوئد گزارش شده و یک مورد منفرد عفونت با ارگانیسم‌های شبه Babesia crassa در اسلوانی تشخیص داده شده است. طحال تمامی این ۶ بیمار برداشته شده بود. B.venatorum در گوزن کوچک یافت می‌شود در حالی که B.crassa انگل گوسفند است. در اروپا، I.ricinus ناقل مشکوک برای B.venatorum است؛ گونه‌های کنه که ارگانیسم‌های شبه B.crassa را منتقل می‌کنند ممکن است به جهش Haemaphysalis تعلق داشته باشند. یک بیمار آلمانی



شکل ۱-۲۲۵ توزیع جهانی بابزیوز انسانی و ناقلین کنه‌ای مرتبط. رنگ‌های تیره مناطقی را مشخص می‌کند که بابزیوز انسانی در آن‌ها اندمیک یا تک‌گیر (تعریف شده به صورت بیش‌تر یا مساوی ۵ مورد گزارش شده) است. رنگ‌های روشن نشان‌دهنده‌ی مناطقی است که ناقل کنه‌ای حضور دارد اما بابزیوز انسانی نادر است (کمتر از ۵ مورد) یا مستند نشده یا وجود ندارد. موارد منفرد بابزیوز با دایرهما مشخص شده‌اند به جز در ۶ محل (کلمبیا، مکزیک، montenegro لهستان و استان‌های گانسو و شان‌دانگ در چین) که تمام بیماران شناسایی شده در یک بیمارستان بودند یا از طریق بررسی در یک محل تشخیص داده شدند. رنگ‌ها نشان‌دهنده‌ی گونه‌ی ایجادکننده عفونت است: *Babesia microti* به رنگ قرمز، *Babesia duncani* به رنگ نارنجی، *Babesia divergens* به رنگ آبی، *Babesia venatorum* به رنگ سبز، *B. crassa* به رنگ صورتی، *B. bigemina* و *B. bovis* به رنگ قهوه‌ای، *B. motasi* به رنگ سیاه، گونه‌های بابزیوز Hang-Zhou / XXB زردرنگ و ارگانیسم‌های طبقه‌بندی نشده بابزیوز به رنگ سفید نشان داده شده‌اند.

خفیف در افراد با ایمنی سالم شدند، در حالی که آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای ب. میکروتی در اهداکنندگان خون شناسایی شده است. کنه taiga به نام *Ixodes persulcatus* ناقل مناسبی برای ب. میکروتی و ناقل احتمالی برای *B. venatorum* است. در این استان، ارگانیسم‌های شبه *B. crassa* در کنه‌های *I. persulcatus* و *Haemaphysalis concinna* یافت شده‌اند. موارد منفرد به دلیل *B. divergens* از استان ساحلی شرقی Shandong و استان شمال مرکزی Gansu گزارش شده‌اند. یک مورد عفونت با *B. venatorum* در منطقه خودمختار شمال غربی Xinjiang تأیید شده است. چندین مورد عفونت با ب. میکروتی

احتمالاً *B. microti* را طی ترانسفوزیون پلاکت تهیه شده از خون دهنده آلوده، کسب کرد. بیمارانی که با بابزیوز خفیف ناشی از *B. microti* در لهستان شرقی تظاهر کرده‌اند، دارای ایمنی سالم و طحال طبیعی بودند.

آسیا در افراد دهه ۱۹۹۰، ب. میکروتی به عنوان پاتوژن انسان در تایوان تشخیص داده شد. در دهه گذشته بابزیوز وضعیت بیماری عفونی در حال ظهور را در سرزمین اصلی چین به دست آورده است. در استان شمال شرقی Heilongjiang، *B. venatorum* و ارگانیسم‌های شبه *B. crassa* منجر به بیماری

از استان جنوب غربی Yunnan گزارش شده است؛ دو بیماری که درگیر شده بودند، همزمان با گونه‌های پلاسمودیوم نیز دچار عفونت گردیده بودند.

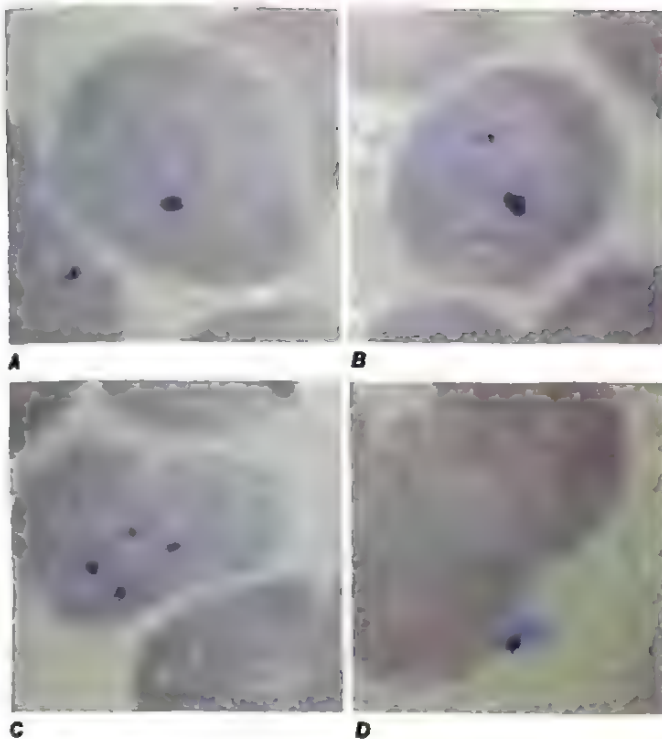
یک مورد منفرد در ژاپن از طریق انتقال خون آلوده شده بود و عامل آن ارگانیسم به میکروتی که رده Kobe را تعریف می‌کند، بود. دو مورد از کره جنوبی گزارش شده؛ که هر دو در افراد با اسپلنکتومی رخ داده و عامل آن ارگانیسم‌های شبه *Babesia motasi* بوده که انگل‌های گوسفند و بز هستند. در یک مورد، *Haemaphysalis longicornis* ناقل احتمالی بود.

باقی جهان یک مورد عفونت با ب. میکروتی در new south wales استرالیا و مورد دیگر در Manitoba کانادا گزارش شده است ولی تحقیقات نشان می‌دهند که بابزیوز در این مناطق اندمیک نمی‌باشد. سه مورد عفونت با ب. میکروتی در ایالت Yucatan مکزیک رخ داده است. شواهد قطعی که *Babesia* *bigemina* و *bovis* می‌توانند باعث بیماری انسان شوند از Uraba که منطقه‌ای در کلمبیا است که دامداری گاو مهم و مالاریا اندمیک است، به دست آمده است. در موزامبیک این احتمال وجود دارد که *B. bovis* منجر به بیماری و گهگاه مرگ شده باشد. در افریقای جنوبی برای دو بیمار بعد از بازدید از مناطق اندمیک مالاریا در نامیبیا و زیمبابوه، بابزیوز تشخیص داده شد.

■ تظاهرات بالینی

ایالات متحده • عفونت ب. میکروبی علایم معمولاً ۱ تا ۴ هفته بعد از گزش کنه عفونی آشکار می‌شوند ولی بعد از ترانسفوزیون محصولات خونی، علایم دیرتر (در هفته‌های ۳ تا ۷ (متوسط ۳۷ روز؛ محدوده ۱۱ تا ۱۷۶ روز) ظاهر می‌شوند. بیماران آغاز تدریجی خستگی و/ یا ضعف را تجربه می‌کنند که در طی روزها به دنبال آن تب و یک یا چند علامت از جمله لرز، تعریق، سردرد و میالژی رخ می‌دهد. تب پایدار یا متناوب است و به $40/9^{\circ}\text{C}$ ($105/6^{\circ}\text{F}$) می‌رسد. علایم با شیوع کمتر عبارتند از بی‌اشتهایی، آرترالژی، تهوع، سرفه خشک، سفتی گردن، گلودرد، بی‌ثباتی احساسی و استفراغ. اسهال، درد کرامپی شکمی، و تورم مفصل نادر هستند. ادرار تیره و یرقان شک به آنمی همولیتیک شدید را افزایش می‌دهد و ممکن است با تنگی نفس همراه باشد.

در معاینه بالینی، تب یک خصوصیت برجسته است. پوست



شکل ۲۲۵-۲ اسمیر نازک خون، رنگ‌آمیزی شده با گیمسا، که انگل‌های بابزیا میکروتی را نشان می‌دهد. *B. microti* انگل اجباری گلبول قرمز است. تروفوزوئیت‌ها ممکن است به اشکال حلقوی (A) یا آمیبی (B) ظاهر شوند. تروفوزوئیت‌ها می‌توانند به شکل تترادها درآیند که پاتوگنومونیک است (C). انگل‌های خارج سلولی، به خصوص وقتی پارازیتی شدید است، دیده می‌شود (D).

ممکن است رنگ پریده یا مایل به زرد باشد. راش قرمز فوکال ممکن است محل گزش کنه را آشکار نماید؛ راش اریتم مهاجر (شکل A1-8) دلالت بر بیماری لایم ایجاد شده در طی پروسه بابزیوز (فصل ۱۸۶) یا بیماری راش مرتبط با کنه جنوبی (STARI) (فصل ۱۸۶) می‌کند. ایکتر (اسکلرا با آنمی همولیتیک شدید سازگار است. رتینوپاتی با خونریزی‌های کوچک و انفارکت‌های شبکیه نادر هستند. تندرین ربع فوقانی چپ شکم مطرح‌کننده اسپلنومگالی است که ممکن است همراه با هپاتومگالی باشد. درد شکم یا هیپوتانسیون توجیه نشده همراه با تاکی‌کاردی احتمال پارگی طحال و هموپریتون را بالا می‌برد. انفارکتوس طحال و هماتوم ساب کپسولار می‌تواند در غیاب پارگی طحال رخ دهد. انفارکتوس طحال و پارگی طحال توسط CT تأیید می‌شوند.

بابزیوز شدید نیازمند بستری در بیمارستان است. از بیماران

بودند؛ یک بیمار فوت کرد. علایم مشابه به نشانه‌های ب. میکروتی بودند. تمامی ۶ بیمار آلوده شده با ارگاناسم‌های شبه *B. divergens* بیماری شدید داشته و نیازمند بستری در بیمارستان بودند؛ سه مورد فوت کردند.

ملاحظات جهانی اغلب موارد عفونت *B. divergens* در اروپا در افرادی که اسپلنکتومی شده بودند رخ داده و شدید بوده است. علایم ناگهانی ایجاد شده و شامل تب (بالای 41°C [بالای $105/8^{\circ}\text{F}$])، لرز تکان‌دهنده، خیس عرق شدن، سردرد، میالژی، و درد لومبارو شکمی می‌باشد. زردی و هموگلوبینوری شایع هستند. بدون درمان سریع، بیماران اغلب دچار ادم ریوی و نارسایی کلیوی می‌شوند. تمامی ۵ بیمار آلوده شده با *B. venatorum* در اروپا، اسپلنکتومی شده بودند؛ طیف بیماری آنها از خفیف تا شدید بود و فردی فوت نکرد. ۳۲ مورد عفونت *B. venatorum* گزارش شده از شمال شرقی چین در ساکنین با طحال سالم رخ داد. علایم مشابه موارد ایجاد شده توسط *B. microti* بود، اگرچه لرز نادر بود. هفت نفر از این ۳۲ بیمار به دلیل تب نامنظم در بیمارستان بستری شده بودند (تب به میزان 40°C). فقط چهار بیمار با کلیندامایسین (بدون کینین) درمان شدند، ولی همه ۳۲ بیمار بهبود یافتند. موارد عفونت شبه *B. crassa* که از شمال شرقی چین گزارش شدند نیز در ساکنین با طحال سالم رخ داد. تب، خستگی و میالژی نسبت به بیماران آلوده شده با ب. میکروتی شیوع کمتری داشتند، ولی سردرد به همان میزان شیوع داشت و تهوع یا استفراغ شایع‌تر بود. هیچ بیماری در بیمارستان بستری نشد. فقط به ۳ بیمار از ۳۱ بیمار کلیندامایسین (بدون کینین) تجویز شد، ولی در اغلب موارد، علایم برطرف شدند. موارد عفونت شبیه *B. motasi* در کره جنوبی، شدید بودند؛ یک بیمار فوت کرد ولی سایرین به دنبال تک درمانی با کلیندامایسین بهبود یافتند.

■ بیماری‌زایی

آنمی آنمی همولیتیک باعث تولید دبری‌های سلولی می‌شود که ممکن است در کلیه تجمع یافته و منجر به نارسایی کلیه شود. هموگلوبین یک کمپلکس با هاپتوگلوبین تشکیل می‌دهد ولی مقادیر اندکی از هموگلوبین آزاد برای ایجاد التهاب سیستمیک کافی هستند. در معرض استرس اکسیداتیو، گلبول‌های قرمز تغییر شکل ضعیفی دارند و در هنگام عبور از پالپ قرمز توسط ماکروفاژهای طحال فیلتر می‌شوند. اریترופاگوسیتوز به اسپلنومگالی و پارگی طحال کمک

با موارد گزارش شده به CDC در ۲۰۱۵-۲۰۱۱، نیمی برای حداقل یک روز در بیمارستان بستری شده بودند. از بین کسانی که برای آنها طول مدت اقامت تأیید شده بود، متوسط ۴ روز (محدود ۱ تا ۶۳ روز) بود. بابزیوز شدید می‌تواند همراه با یک یا چند عارضه باشد. شایع‌ترین عوارض عبارتند از آنمی شدید، سندرم دیسترس تنفسی حاد، نارسایی یا بی‌کفایتی کلیوی، مخاطره کبدی و نارسایی احتقانی قلب. عوارض کمتر شایع عبارتند از انعقاد داخل عروقی منتشر، شوک و پارگی طحال. بیمارانی که تشخیص بابزیوز بیش از ۷ روز بعد از آغاز علامت برایشان داده شده، مستعد بیماری شدید هستند که به صورت بیماری نیازمند پذیرش در واحد مراقبت ویژه (ICU)؛ بیماری عارضه‌دار شده با نارسایی قلبی، شوک یا پارگی طحال؛ یا بیماری نیازمند ایستوباسیون یا ترانسفوزیون تعویضی *RBC* تعریف می‌شود. در بین الگوهای بالینی، اسهال و تهوع یا استفراغ پیش‌بینی‌کننده‌های قوی بابزیوز شدید همان‌طور که الان تعریف گردید، هستند. فقدان طحال و اختلالات خودایمن مستعدکننده بیماری شدید هستند ولی شرایط قلبی زمینه‌ای این گونه نیستند. بیماری لایم ایجاد شده در طی پروسه بابزیوز خطر بیماری شدید را افزایش نمی‌دهد بلکه در عوض تعداد و دوره علایم ایجاد شده توسط بابزیوز را کاهش می‌دهد؛ پیامد این است که بابزیوز ممکن است در صورت همراه شدن با بیماری لایم، نادیده گرفته شود.

بابزیوز می‌تواند علی‌رغم درمان، کشنده باشد. مروری بر ۱۰۳۰۵ دریافت‌کننده medicare که تشخیص بابزیوز بین ۲۰۰۶ تا ۲۰۱۳ داشتند نشان داد که ۱٪ طی ۳۰ روز فوت کرده بودند. در بین بیماران بستری میزان کشندگی ۳٪ بود. از ۷۶۱۲ مورد بابزیوز گزارش شده به CDC در ۲۰۱۵-۲۰۱۱، ۴۶ (۰/۶٪) کشنده بودند. میزان مرگ خصوصاً بین بیماران با ضعف سیستم ایمنی بالا است (حدود ۲۰٪) بلکه همچنین در بین بیمارانی که ب. میکروتی را از طریق ترانسفوزیون خون دریافت کرده‌اند نیز بالا می‌باشد. در یک سری از ۱۵۹ مورد منتقل شده از راه ترانسفوزیون گزارش شده از ۱۹۷۹ تا ۲۰۰۹، میزان کشندگی ۱۷٪ بود. در یک سری ۷۷ موردی تشخیص داده شده توسط برنامه هموژیلاز صلیب سرخ آمریکا از ۲۰۱۰ تا ۲۰۱۷، میزان کشندگی ۵٪ بود.

سایر عفونت‌های بابزیا هشت مورد تأیید شده عفونت *B. duncani* که در ایالات متحده گزارش شده، متوسط تا شدید

کرده و منجر به لنفوهایستوسیتوز هموفاگوسیتیک می‌شود که یک وضعیت کشنده است. آنمی همچنین ناشی از سرکوب اریتروپوئز توسط سیتوکین‌های التهابی مثل اینترفرون گاما ($IFN-\gamma$) و اینترلوکین ($IL-6$) است. آنمی پایدار علی‌رغم برطرف شدن عفونت به اوتوآنتی‌بادی‌هایی نسبت داده شده که به RBCها برای کلیرانس ضمیمه شده‌اند و ممکن است سیستم کمپلمان را فعال کنند.

التهاب طحال نه تنها RBCهای دارای انگل را پاکسازی می‌کند بلکه همچنین ایمنی محافظتی نیز ارائه می‌دهد؛ بنابراین فقدان طحال یک عامل خطر اصلی برای بابزیوز شدید است. ایمنی محافظتی شامل سلول‌های $CD4+T$ به خصوص سلول‌های $Th1$ می‌باشد، همان‌طور که توسط پارازیتی پایدار شدید در موش‌هایی که عاری از سلول‌های $CD4+T$ بودند یا با آنتی‌بادی خنثی‌کننده $IFN-\gamma$ درمان شدند آشکار گردید. اهمیت سلول‌های $CD4+T$ با شدت بابزیوز در بیماران مبتلا به ایدز و دریافت‌کنندگان آلوگرافت تأیید شد. علائم شبه آنفلوآنزا مثل تب، لرز، و تعریق احتمالاً ناشی از پاسخ التهابی است که سیستمیک شده است. سیتوکین‌های التهابی مثل فاکتور نکروز تومور آلفا ($TNF-\alpha$) و $IL-6$ در خون بیمار آلوده به ب. میکروتی یافت شده است. التهاب بیش از حد باعث پاتولوژی می‌شود در مدل موشی عفونت $B. duncani$ ، $TNF-\alpha$ در سپتوم آلوئولار یافت شد و بلوک $TNF-\alpha$ حیوانات را از مرگ ناشی از ادم ریوی نجات داد حتی در غیاب ادم ریوی، همانند موش‌های آلوده به ب. میکروتی، $TNF-\alpha$ برای دفاع میزبان مضر می‌باشد همان‌طور که توسط کلیرانس سریع‌تر پارازیت در غیاب گیرنده TNF نوع ۱ نشان داده شده است. اگرچه تقریباً هر بیمار با ایمنی سالم دارای آنتی‌بادی ضد ب. میکروتی است که در زمان تشخیص قابل شناسایی می‌باشد، نقش ایمنی هومورال مشخص نیست. استفاده از ریتوکسیماب برای سرطان یا اختلال خودایمن باعث مستعد شدن به بابزیوز پایدار یا عودکننده می‌شود؛ این مشاهده نشان می‌دهد که سلول‌های B و احتمالاً آنتی‌بادی‌ها برای کلیرانس پارازیت در برخی افراد حیاتی می‌باشند.

■ تشخیص

بابزیوز باید برای هر بیماری که با علائم منطبق با بابزیوز تظاهر می‌کند و در مناطق اندمیک بین اواخر بهار و اوایل پاییز ساکن است یا ترکیبات خونی خصوصاً RBC متراکم در ۶ ماه گذشته

دریافت کرده، در نظر گرفته شود. با توجه به اینکه یک دهم بیماران با بیماران لایم به ب. میکروتی آلوده هستند و چون بیماران دارای بیماری همزمان معمولاً بیماری‌ای را تجربه می‌کنند که نسبت به بیماری لایم به تنهایی بیشتر طول می‌کشد و شدیدتر است، بابزیوز باید برای هر بیماری که در وی بیماری لایم تشخیص داده شده خصوصاً اگر علائم بدتر شوند یا طی روزها یا هفته‌ها بعد از آغاز درمان آنتی‌بیوتیکی مناسب تخفیف نیابند در نظر گرفته شود. متقابلاً چون نیمی از بیماران تشخیص داده شده با بابزیوز به $B. burgdorferi$ آلوده هستند، تشخیص بابزیوز باید سریعاً منجر به ارزیابی تشخیصی برای بیماری لایم گردد. سایر بیماری‌های منتقله توسط کنه مثل آناپلاسموز گرانولوسیتوتروپیک انسانی و ارلیشیوز (فصل ۱۸۷) نیز باید مدنظر قرار گیرند.

تست آزمایشگاهی روتین شمارش کامل خون اغلب برای آنمی قابل توجه است. شمارش رتیکولوسیت افزایش یافته نشان دهنده اریتروپوئیز القاء شده توسط استرس است. سطوح پایین هابتوگلوبین یا سطوح افزایش یافته لاکتات دهیدروژناز با آنمی همولیتیک منطبق هستند. آنمی شدید اغلب بعد از ترومبوسیتونی شدید رخ می‌دهد. شمارش گلبول سفید (WBC) کاهش یافته، بدون تغییر یا افزایش یافته است. سطوح افزایش یافته الکالین فسفاتاز، اسپاراتات آمینوترانسفراز، و آلانین آمینوترانسفراز بر آسیب هپاتوسیت دلالت می‌کنند. سطوح افزایش یافته بیلی‌روبین توتال ناشی از آنمی همولیتیک است اما ممکن است نشان دهنده اختلال کبدی باشد. سطوح افزایش یافته نیتروژن اوره خون و کراتنین سرم نشانه اختلال کلیوی است. آنالیز ادرار ممکن است اوروبیلینوژن اضافی، هموگلوبینوری و/یا پروتئینوری را آشکار کند. با توجه به اینکه بابزیوز یک مقلد سندرم HELLP (همولیز، افزایش آنزیم‌های کبدی، و پلاکت پایین) است، تشخیص بابزیوز باید برای زنان حامله‌ای که در خطر تماس با کنه هستند و اختلالات آزمایشگاهی دارند که این سندرم را تعریف می‌نماید، مدنظر قرار گیرد.

اجماعی در مورد استفاده از یک پارامتر آزمایشگاهی خاص به عنوان نشانگر بابزیوز شدید وجود ندارد. در یک مطالعه در مورد بیماری تشدید که در بالا توصیف شد (مبحث «تظاهرات بالینی» را ببینید)، سطح بیلی‌روبین توتال بیش از 1.9 mg/dL قویاً پیش‌بینی کننده بیماری شدید است، در حالی که شمارش

تشخیص بابزیوز کافی نیست چون آنتی‌بادی‌ها می‌توانند تا بیش از ۱ سال بعد از برطرف شدن بیماری و پاک شدن انگل، باقی بمانند. تست آنتی‌بادی فلورسانت غیرمستقیم شایع‌ترین تست به کار رفته است. برای ب. میکروتی تیتراهای $\text{IgM} \geq 1:64$ و تیتراهای $\text{IgG} \geq 1:1024$ مطرح‌کننده عفونت فعال یا اخیر است. آنتی‌بادی‌ها علیه ب. میکروتی با آنتی‌ژن *B.duncani* یا *B.divergens* واکنش نمی‌دهند. سرم بیماران آلوده شده با *B.venatorum* یا ارگانیسم‌های شبه *B.crassa* با آنتی‌ژن *B.divergens* واکنش می‌دهند.

درمان

بابزیوز

بیماری خفیف تا متوسط *B.microti*

بابزیوز خفیف تا متوسط ایجاد شده توسط ب. میکروتی باید با آتوواکن به علاوه آزیترومایسین به صورت خوراکی برای ۷ تا ۱۰ روز درمان شود. دوز برای بزرگسالان و کودکان در جدول ۲۲۵-۱ آورده شده است. علائم معمولاً طی ۴۸ ساعت بعد از آغاز درمان تخفیف پیدا می‌کنند و طی ۱ تا ۲ هفته برطرف می‌شوند. اگر علائم علی‌رغم درمان پایدار بمانند، تست از نظر بیماری لایم یا سایر بیماری‌های منتقل شده توسط کنه مثل آنابلاسماز گرانولوسیتوتروپیک انسان ضروری است. خستگی ممکن است برای هفته‌ها تا ماه‌ها باقی بماند ولی به نوبه خود لزومی بر ادامه یا از سرگیری درمان نمی‌باشد. DNA پارازیت را می‌توان تا ۳ ماه کشف کرد ولی تست PCR پیگیری توصیه نمی‌شود چون چون عفونت در افراد با ایمنی سالم غیرمحمول است.

بیماری شدید *B.microti*

درمان ضد میکروبی خط اول رژیم ترجیحی برای درمان بابزیوز شدید ناشی از ب. میکروتی، آتوواکن خوراکی به علاوه آزیترومایسین وریدی است (جدول ۲۲۵-۱). استفاده از این ترکیب توسط یک مطالعه گذشته‌نگر بر روی ۴۰ بیماری که به دلیل بابزیوز شدید بستری شده بودند شامل ۱۱ نفری که در ICU بستری بودند، حمایت شده است. در همه ۴۰ بیمار بجز یک نفر، عفونت طی درمان با آتوواکن به علاوه آزیترومایسین، برطرف گردید. کلیندامایسین به علاوه کینین مدت‌ها است برای بابزیوز شدید توصیه شده است. با این حال، کینین همراه با خطر طولانی شدن OTC و سایر

WBC کمتر از $5 \times 10^2/\mu\text{L}$ با پروگنوز بهتر مرتبط بود. پارامترهای مرتبط با بیماری شدید نیز عبارتند از پارازیمی بیش از ۱۰٪ در زمان تشخیص، شمارش WBC بیش از $10^3 \times 10^3/\mu\text{L}$ ، و سطوح کراتینین بیش از 1.2 mg/dL . یک مطالعه قبلی، سطوح آلکالن فسفاتاز بیش از 125 IU/L و شمارش WBC بیش از $5 \times 10^2/\mu\text{L}$ را به عنوان پیش‌بینی کننده قوی بیماری شدید شناسایی کرد، که در این مورد به صورت بستری در بیمارستان به مدت بیش از ۲ هفته، اقامت در ICU بیش از ۲ روز یا مرگ تعریف شد. در آن مطالعه، پارازیمی بیش از ۴٪ در زمان پذیرش با بیماری شدید مرتبط بود.

تست اختصاصی تشخیص قطعی بابزیوز توسط بررسی میکروسکوپی اسمیر نازک خون رنگ‌آمیزی شده با گیسما (شکل ۲۲۵-۲) یا تقویت DNA بابزیا در خون داده می‌شود. تروفوزوئیت‌های بابزیا منور، بیضی یا آمیبی شکل هستند. شکل حلقه‌ای شایع‌ترین حالت است و فاقد رسوب مرکزی قهوه‌ای رنگ (هموزوئین) است که مشخصه تروفوزوئیت‌های مرحله انتهایی پلاسمودیوم فالسیپاروم می‌باشد (شکل A2-1). در مورد مسافرائی که از مناطق اندمیک P. فالسیپاروم برگشته‌اند و در منطقه اندمیک بابزیا زندگی می‌کنند، نتیجه منفی تست مالاریای BinaxNOW به راحتی در زمانی که میکروسکوپ نتواند، مالاریای فالسیپاروم را رد می‌کند. وجود مروزوئیت‌های خارج سلولی، خصوصاً زمانی که پارازیمی بالا است، و فقدان گامتوسیت‌ها و شیزونت‌ها نیز باعث افتراق بابزیوز از مالاریا می‌شود. مروزوئیت‌ها به صورت جفت و گهگاه تتراده‌ها (صلیب مالتی) قرار می‌گیرند. تتراده‌ها پاتوگنومیک بابزیوز هستند و می‌توانند در اریتروسیت‌های انسانی آلوده شده باب. میکروتی، *B. venatorum*, *B. duncani* یا ارگانیسم‌های شبه *B. divergens* دیده شوند. پارازیمی معمولاً محدوده‌ای بین ۰/۱ تا ۱۰٪ در بیماران با ایمنی سالم دارد ولی در بیماران با ضعف سیستم ایمنی به ۳۰-۴۰٪ می‌رسد. اگر نتوان پارازیت‌ها را با میکروسکوپ تشخیص داد و هنوز به بابزیوز مشکوک بود، تقویت DNA بابزیا توصیه می‌شود. اکثر سنجش‌ها ژن 18S rRNA را هدف قرار می‌دهند و حساس‌ترین آنها از پروب فلورسانت استفاده می‌کنند. سنجش real-time PCR به تعداد کم ۱ تا ۱۰ پارازیت در هر میکرولیتر خون را تشخیص می‌دهد و به خوبی برای تعیین عامل مسبب مناسب است. نتیجه یک تست سرولوژیک مثبت منفرد برای تأیید

حوادث زیان آور (مثل cinchonism) می‌باشد. یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده غیر کور آینده‌نگر تصدیق کرد که آتوواکن به علاوه آزیترومایسین به همان اندازه کلیندامایسین به علاوه کینین در پاکسازی انگل‌های ب. میکروتی و برطرف کردن علائم بابزیوز غیر تهدید کننده حیات مؤثر می‌باشد. هیچ کارآزمایی دو رژیم را در بابزیوز شدید مقایسه نکرده است. با توجه به اینکه کینین اغلب باید قطع شود، آتوواکن به علاوه آزیترومایسین اساس درمان بابزیوز شدید شده‌اند. برخی از پزشکان با تجربه کلیندامایسین وریدی را به رژیم دو دارویی پیشنهاد شده اضافه می‌کنند (جدول ۲۲۵-۱، زیرنویس d)؛ با این حال، این رویکرد تحت کارآزمایی بالینی قرار نگرفته است. در مورد بیماران در معرض خطر طولانی شدن QTc، کلیندامایسین می‌تواند جایگزین آزیترومایسین شود.

آزیترومایسین وریدی باید با دوز ۵۰۰mg/d همراه با آتوواکن آغاز گردد. پارامترهای آزمایشگاهی باید روزانه پایش شوند تا علائم تخفیف یافته و پارازیتمی به کمتر از ۴٪ کاهش یابد. بعد از آن اگر بیمار طحال عملکردی و ایمنی سالمی دارد، می‌توان آزیترومایسین را به صورت خوراکی تجویز کرد و دوز را به ۵۰۰-۲۵۰mg/d کاهش داد. رژیم به مدت ۷ تا ۱۰ روز تجویز می‌شود ولی اگر علائم پایدار بمانند، مدت درمان باید طولانی‌تر شود. اگر بیمار فاقد طحال است یا ضعف سیستم ایمنی دارد، دوز بالاتر آزیترومایسین (۵۰۰mg/d) باید در نظر گرفته شود. با توجه به خطر بابزیوز پایدار یا عودکننده در این بیماری، رژیم باید تا زمانی که علائم برطرف شده و انگل‌ها دیگر در اسمیر خون برای ۲ هفته روایت نگردند، ادامه یابد.

تعویض خون کمکی تعویض نسبی یا کامل RBC (RCE) برای بیماران با پارازیتمی شدید ($\geq 10\%$) یا پارازیتمی متوسط تا شدید و هر کدام از این موارد توصیه شده است: آنمی همولیتیک شدید و/ یا اختلال ریوی، کلیوی یا کبدی. آفرزیس درمانی باید با مشاوره دقیق با متخصص طب ترانسفوزیون انجام شود. هدف اصلی RCE کاهش سریع پارازیتمی است؛ همچنین آنمی را اصلاح می‌کند و محصولات جانبی سمی همولیز خصوصاً هموگلوبین آزاد و هم آزاد را خارج می‌کند. معیارهای RCE دقیقاً تعریف نشده‌اند و براساس گزارشات موردی منفرد و سری‌های

موردی کوچک اندک قرار دارند. در یکی از این مطالعات که در یک مؤسسه منفرد انجام گردید و در آن RCE پارازیتمی را تا حدود ۷۵٪ کاهش داد، سن و پارازیتمی قبل از RCE پیش‌بینی کننده‌های مدت بستری در بیمارستان بعد از RCE بودند. با این حال، پارازیتمی بعد از RCE با مدت بستری بعد از RCE یا مورتالیتی مرتبط نبود؛ این یافته مخالف استفاده مکرر از RCE جهت کاهش پارازیتمی به سطح دلخواه است. با توجه به اینکه پارازیتمی قبل از RCE پیش‌بینی کننده مورتالیتی نیست، تصمیم در مورد به کارگیری RCE نمی‌تواند صرفاً براساس پارازیتمی در زمان بستری باشد و باید وضعیت بالینی بیمار خصوصاً اختلال عملکرد ارگان انتهایی مثل اختلال کلیوی را مدنظر قرار دهد.

بیماران دارای نقص شدید سیستم ایمنی فقدان طحال و استفاده از ریتوکسیماب برای لنفوم سلول B یا اختلال خودایمن باعث مستعد شدن به بابزیوز پایدار یا عودکننده می‌شود. سایر شرایط مستعدکننده عبارتند از HIV/ایدز و رژیم‌های سرکوب‌کننده ایمنی برای پیوند یا بدخیمی. درمان ضد میکروبی باید برای بیماران با چنین وضعیت‌هایی حداقل برای ۶ هفته متوالی تجویز شود و شامل ۲ هفته انتهایی باشد که در طی آن انگل‌ها دیگر در اسمیر خون دیده نمی‌شوند. با توجه به مدت درمان، آتوواکن به علاوه آزیترومایسین رژیم ترجیحی است. آزیترومایسین باید وریدی به کار رود و باید با دوز ۵۰۰mg/d آغاز شود. پارامترهای آزمایشگاهی باید روزانه پایش شوند تا علائم تخفیف یافته و پارازیتمی به کمتر از ۴٪ کاهش یابد. بعد از آن، می‌توان آزیترومایسین را خوراکی تجویز کرد ولی دوز نباید کمتر از ۵۰۰mg/d باشد چون دوزهای پایین‌تر ممکن است باعث مقاومت آنتی‌بیوتیکی شوند. زمانی که بیمار دیگر شدیداً بدحال نیست، اسمیرهای خون باید حداقل هفتگی تا زمانی که درمان کامل گردد، گرفته شود. اگر بیمار علامتدار باقی بماند اما انگل‌ها دیگر در اسمیر خون دیده نشوند، real-time PCR باید جهت پایش عفونت به کار رود. زمانی که درمان کامل گردد، پیگیری دقیق توصیه می‌شود. اگر علائم عود کنند، اسمیرهای خون و/ یا real-time PCR باید انجام شود.

مقاومت به درمان ضد میکروبی شکست در پاسخ‌دهی

بالین	کودکان
عفونت <i>B. microti</i> (بیماری خلیف تا متوسط) ^a	
آتواکن (۷۵۰ mg هر ۱۲ ساعت خوراکی)	آتواکن (۲۰ mg/kg هر ۱۲ ساعت خوراکی؛ حداکثر ۷۵۰ mg در هر روز)
به علاوه	به علاوه
آزیترومایسین (۵۰۰ mg/d خوراکی در روز ۱، ۲۵۰ mg/d خوراکی بعد از آن)	آزیترومایسین (۱۰ mg/kg روزانه خوراکی در روز ۱ [حداکثر، ۵۰۰ mg]، ۵ mg/kg روزانه خوراکی بعد از آن [حداکثر ۲۵۰ mg])
عفونت <i>B. microti</i> (بیماری شدید) ^b	
ترجیحی ^d	ترجیحی
آتواکن (۷۵۰ mg هر ۱۲ ساعت خوراکی)	آتواکن (۲۰ mg/kg هر ۱۲ ساعت خوراکی؛ حداکثر ۷۵۰ mg در هر روز)
به علاوه	به علاوه
آزیترومایسین (۵۰۰ mg روزانه وریدی به دنبال آن ۲۵۰-۵۰۰ mg روزانه خوراکی)	آزیترومایسین (۱۰ mg/kg روزانه وریدی به دنبال آن ۱۰ mg/kg روزانه خوراکی [حداکثر ۵۰۰ mg])
جایگزین ^{e,f}	جایگزین
کلیندامایسین (۶۰۰ mg هر ۶ ساعت داخل وریدی به دنبال آن ۶۰۰ mg هر ۸ ساعت خوراکی)	کلیندامایسین (۱۰-۷ mg هر ۶ تا ۸ ساعت داخل وریدی به دنبال آن ۱۰-۷ mg هر ۶ تا ۸ ساعت خوراکی؛ حداکثر، ۶۰۰ mg در هر روز)
به علاوه	به علاوه
کینین (۶۵۰ mg هر ۶ تا ۸ ساعت خوراکی)	کینین (۸ mg/kg هر ۸ ساعت خوراکی؛ حداکثر، ۶۵۰ mg در هر روز)
تعویض خون مدنظر باشد	تعویض خون مدنظر باشد
عفونت <i>B. divergens</i> ^g	
تعویض کامل خون به صورت فوری	تعویض کامل خون به صورت فوری
به علاوه	به علاوه
کلیندامایسین (۶۰۰ mg هر ۶ تا ۸ ساعت داخل وریدی)	کلیندامایسین (۱۰-۷ mg هر ۶ تا ۸ ساعت داخل وریدی؛ حداکثر، ۶۰۰ mg در هر روز)
به علاوه	به علاوه
کینین (۶۵۰ mg هر ۸ ساعت خوراکی)	کینین (۸ mg/kg هر ۸ ساعت خوراکی؛ حداکثر، ۶۵۰ mg در هر روز)

- a. طول درمان، ۷ تا ۱۰ روز
- b. درمان معمولاً برای ۷ تا ۱۰ روز داده می‌شود، اما در صورت پایدار بودن علائم، طول درمان بیشتر می‌شود.
- c. در بیماران دچار نقص ایمنی شدید، درمان ضد میکروبی باید حداقل ۶ هفته متوالی، شامل ۲ هفته آخر که در طی آن دیگر انگل در اسمیر خون محیطی شناسایی نشود، ادامه یابد.
- d. اگر خطر طولانی شدن QTc یا آلرژی مرتبط با استفاده از آزیترومایسین یک نگرانی به شمار می‌رود، می‌توان کلیندامایسین را جایگزین آزیترومایسین کرد. در مورد بیماران دچار نقص ایمنی شدید، کلیندامایسین وریدی می‌تواند به آتواکن به علاوه آزیترومایسین در آغاز درمان اضافه گردد.
- e. کلینداماسین به علاوه کینین دیگر رژیم ترجیحی نیست چون کینین اغلب به دلیل طولانی شدن QTc یا سایر عوارض جانبی از جمله وزوز گوش قطع می‌شود. این رژیم می‌تواند برای مواردی که به خوبی به آتواکن به علاوه آزیترومایسین پاسخ نمی‌دهند، در نظر گرفته شود.
- f. سایر رژیم‌های جایگزین با موفقیت به کار رفته‌اند، همان‌طور که در تعداد محدودی از گزارشات موردی مستند شده است. اگر سمیت کینین یک نگرانی است، آتواکن می‌تواند جایگزین کینین شود. برای مواردی که به خوبی به آتواکن به علاوه آزیترومایسین پاسخ نمی‌دهند، آتواکن - پروگوانیل می‌تواند به رژیم دو دارویی اضافه گردد یا می‌تواند جایگزین آتواکن شود.
- g. موارد اندک عفونت *B. divergens* در اروپا با موفقیت با آتواکن به علاوه آزیترومایسین یا آتواکن - پروگوانیل به علاوه آزیترومایسین درمان شده‌اند.

به اتوواکن به علاوه آزیترومایسین در بیماران دچار اختلال شدید ایمنی و آلوده شده با ب. میکروبی مستند شده است. چنین مقاومتی به اتوواکن و آزیترومایسین به ترتیب توسط جهش‌های اشتباه در ژن سیتوکروم b میتوکندری انکل (cob) و ژن زیر واحد L4 پروتئین ریپوزومی کدگذاری شده با آپیکوپلاست (rpl4) توجیه می‌شود. بیمارانی که به اتوواکن به علاوه آزیترومایسین پاسخ نمی‌دهند، می‌توانند با کلیندامایسین به علاوه کینین مدیریت شوند (جدول ۱-۲۲۵، زیرنویس e). اگر سمیت با کینین یک نگرانی است و پایه مولکولی مقاومت دارویی ناشناخته است، می‌توان کلیندامایسین را به اتوواکن به علاوه آزیترومایسین اضافه کرد. رویکرد جایگزین، جانشین کردن اتوواکن - پروگوانیل به جای اتوواکن است (جدول ۱-۲۲۵، زیرنویس F).

۱-۲۲۵). برخی موارد با RCE و تک درمانی با کلیندامایسین علاج یافته‌اند. آئمی ممکن است برای بیش از یک ماه باقی بماند و نیازمند ترانسفوزیون خون است. یک مورد شدید عفونت B. divergens طی درمان با اتوواکن به علاوه آزیترومایسین برطرف گردید. یک عود در فرد با طحال سالم با اتوواکن - پروگوانیل به علاوه آزیترومایسین درمان شد. درمان خط اول برای عفونت B. venatorum در اروپا کلیندامایسین وریدی یا خوراکی به علاوه کینین بوده است. در بیماری که کینین را تحمل نمی‌کند، عفونت بعد از تجویز اتوواکن به علاوه آزیترومایسین علاج شد. یک مورد کودک با عفونت خفیف B. venatorum در چین با دوره استاندارد اتوواکن به علاوه آزیترومایسین با موفقیت درمان شد.

■ پیشگیری

با توجه به بروز فزاینده و میزان مرگ و میر بالای بابزیوز منتقل شده با ترانسفوزیون، FDA ایالات متحده توصیه کرد که خون اهدا شده در ۱۴ ایالات اندمیک و منطقه کلمبیا از نظر DNA ب. میکروبی توسط تست اسید نوکلئیک غربالگری شود. در ژانویه ۲۰۱۹، FDA استفاده از تست اسید نوکلئیک فوق حساس را که رونوشت‌های ژن 18S RNA انگل را تشخیص می‌دهد، تأیید کرد. غربالگری فرآورده خون زمانی که اجرا شود اگر مانع بابزیوز منتقل شده توسط ترانسفوزیون نشود، احتمالاً آن را کاهش خواهد داد. در حال حاضر افراد با سابقه بابزیوز یا عفونت بدون علامت بابزیوز تأیید شده توسط تست آزمایشگاهی، باید تا زمان نامحدودی اهدای خون آنها به تعویق افتد.

با توجه به عدم وجود واکسن و پروفیلاکسی، افرادی که در مناطق اندمیک ساکن هستند خصوصاً افرادی که در خطر بابزیوز شدید می‌باشند باید لباس محافظت‌کننده بپوشند، دفع کننده کت به بر روی پوست و برترین بر روی لباس‌ها به کار ببرند و فعالیت‌های خارج خانه را در محلی که کت فراوان است از ماه می تا اکتبر محدود کنند. پوست باید به طور کامل بعد از فعالیت‌های خارج منزل معاینه شده و کت‌ها با دقت با موجین برداشته شوند. از آنجایی که بابزیوز به منتشر شدن به نواحی جدید ادامه می‌دهد و چون تغییر آب و هوا احتمالاً منجر به تغییر مرزهای این مناطق اندمیک می‌شود، افراد در خطر و پزشکان باید در مورد این بیماری که زمانی نادیده گرفته می‌شد، آگاه باشند.

■ برای مطالعه بیشتر

United States, GRAY EB, HERWALDT BL:

پارگی طحال پارگی طحال به عنوان یک عارضه بابزیوز معمولاً در بیماران جوان سالم با ایمنی کافی همراه با پارازیتمی درجه پایین رخ می‌دهد. اگر بیمار از نظر همودینامیک ناپایدار است یا سریعاً بدحال می‌شود، اسپلنکتومی اورژانس باید انجام شود. اگر بیمار از نظر همودینامیک پایدار است ولی خونریزی مداومت دارد، آمبولیزاسیون شریان طحالی باید مدنظر قرار گیرد. در غیاب هموپریتون، پارگی طحال باید بدون جراحی ولی با پایش دقیق همودینامیک مدیریت گردد. برداشتن طحال بیماران را در معرض خطر بابزیوز عودکننده یا بیماری شدید ایجاد شده توسط سایر میکروارگانیسم‌ها قرار می‌دهد.

سایر عفونت‌های بابزیا

عفونت‌های B. duncani و شبه B. divergens معمولاً با کلیندامایسین وریدی (۶۰۰ mg سه یا چهار بار در روز یا ۱۲۰۰ mg دو بار در روز) به علاوه کینین خوراکی (۶۰۰-۶۵۰ mg سه بار در روز) به مدت ۷ تا ۱۰ روز درمان شده‌اند. اگر علایم باقی بمانند، درمان ضد میکروبی باید ادامه یابد.

ملاحظات جهانی

در اروپا، عفونت B. divergens یک اورژانس پزشکی در نظر گرفته می‌شود. رویکرد توصیه شده RCE فوری کامل همراه با تجویز کلیندامایسین به علاوه کینین خوراکی است (جدول

حیوانی به انسان)، انتقال انسان به انسان از طریق سر سوزن آلوده مشترک در معتادان تزریقی در ناحیه مدیترانه گزارش شده است. انتقال داخل رحمی به جنین نادر است.

ارگاناسم‌های لیشمانیا به دو شکل دیده می‌شوند: فرم خارج سلولی که پروماستیگوت‌های تازک‌دار (طول ۲۰-۱۰ μm) در پشه خاکی ناقل است و فرم داخل سلولی که آماستیگوت‌های بدون تازک (۴-۲ μm طول؛ شکل ۱-۲۲۶) در میزبان مهره‌دار، از جمله انسان است. پروماستیگوت‌ها با نیش پشه خاکی ماده به پوست میزبان مهره‌دار تزریق می‌شوند. اولین سلول‌های فعال میزبان در مواجهه و بلعیدن پروماستیگوت‌ها در محل ورود انگل، نوتروفیل‌ها هستند. نوتروفیل‌های آلوده ممکن است دچار آپوپتوز شده و انگل‌های زنده‌ای را آزاد نمایند که توسط ماکروفاژها بلعیده می‌شوند یا اینکه خود سلول‌های آپوپتوز شده توسط ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک بلعیده شوند. انگل‌ها در داخل ماکروفاژها به شکل آماستیگوت تکثیر شده و باعث پارگی سلول و تهاجم به بقیه ماکروفاژها می‌شوند. در نتیجه مکین خون میزبان آلوده توسط پشه خاکی، آماستیگوت‌ها وارد بدن پشه شده و در قسمت خلفی روده میانی پشه به فرم تازک‌دار تبدیل شده و از طریق تقسیم دوتایی تکثیر می‌یابند. سپس پروماستیگوت‌ها به قسمت قدامی روده میانی مهاجرت کرده و باعث ایجاد عفونت در میزبان جدید توسط گزش بعدی پشه خواهند شد.

■ اپیدمیولوژی

لیشمانیاز در ۹۸ کشور (اغلب در حال توسعه) در مناطق گرمسیری و معتدل رخ می‌دهد (شکل ۲-۲۲۶). سالانه بیش از ۱/۵ میلیون مورد لیشمانیاز رخ می‌دهد که ۱/۲-۰/۷ میلیون مورد آن لیشمانیاز جلدی (و اشکال مختلف آن) و ۴۰۰,۰۰۰-۲۰۰,۰۰۰ مورد لیشمانیاز احشایی است. بیش از ۳۵۰ میلیون نفر در معرض خطر ابتلا هستند و میزان شیوع کلی آن دوازده میلیون است. توزیع لیشمانیا توسط توزیع ناقل‌های پشه خاکی محدود شده است.

■ لیشمانیاز احشایی

لیشمانیاز احشایی که کالا آزار نیز نامیده می‌شود (واژه هندی به معنای تب سیاه) به وسیله مجموعه *L. donovani* ایجاد می‌شود که شامل *L. donovani* و *L. irfarnum* (که در دنیای

Babesiosis surveillance MMWR Surveill Summ 68:1, 2019.

KLETSOVA EA et al: Babesiosis in Long Island: Review of 62 cases focusing on treatment with azithromycin and atovaquone. Ann Clin Microbiol Antimicrob 16:26, 2017.

KRAUSE PJ et al: Persistent and relapsing babesiosis in immunocompromised patients. Clin Infect Dis 46:370, 2008.

KRAUSE PJ et al: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA): 2020 guideline on diagnosis and management of babesiosis. Clin Infect Dis 72:185, 2021.

NIXON CP et al: Adjunctive treatment of clinically severe babesiosis with red blood cell exchange: A case series of nineteen patients. Transfusion 59:2629, 2019.

VANNIER E, KRAUSE PJ: Human babesiosis. N Engl J Med 366:2397, 2012.



لیشمانیازیس

۲۲۶

Shyam Sundar

به عنوان مجموعه‌ای از اختلالات پیچیده، لیشمانیازیس توسط یک پروتوزا از جنس لیشمانیا که تک یاخته تک سلولی یوکاریوتیک داخل سلولی اجباری است، ایجاد شده و عمدتاً سیستم رتیکولواندوتلیال میزبان را گرفتار می‌کند. گونه‌های لیشمانیا طیف متنوعی از سندرم‌های بالینی از اولسر پوستی خود بهبود یابنده تا بیماری‌های احشایی کشنده را نشان می‌دهند. این سندرم‌ها به سه گروه کلی طبقه‌بندی می‌شوند: لیشمانیاز احشایی (VL)، لیشمانیاز جلدی (CL) و لیشمانیاز مخاطی (ML).

■ اتیولوژی و چرخه زندگی

لیشمانیازیس توسط حدود ۲۰ گونه از جنس لیشمانیا ایجاد می‌شود که در راسته کینتوپلاستیدا و خانواده تریپانوزوماتیده قرار می‌گیرند (جدول ۱-۲۲۶). چندین گونه که از لحاظ کلینیکی مهم هستند از زیرگونه‌های *Viannia* می‌باشند. ارگاناسم به وسیله پشه خاکی‌ها فلبوتومین از جنس فلبوتوموس در دنیای قدیم (شامل آسیا، آفریقا و اروپا) و جنس لوتزومیا در دنیای جدید (شامل آمریکا) منتقل می‌شود. انتقال عفونت ممکن است از انسان به انسان صورت گیرد (به عبارت دیگر ناقل، عفونت را از فرد آلوده به فرد سالم انتقال می‌دهد) یا از حیوان به انسان (یعنی انتقال عفونت از منبع

جدول ۱-۲۲۶. توزیع جغرافیایی و همه گیرشناسی ویژه لیشمانیازها

ORGANISM ENDEMIC REGION	CLINICAL SYNDROME	SPECIES	VECTOR	RESERVOIR	TRANSMISSION	SETTING
<i>L. donovani</i> Complex						
South Asia	VL, PKDL	<i>L. donovani</i>	<i>Phlebotomus argentipes</i>	Humans	Anthroponotic	Rural, domestic
South Sudan, Sudan, South Sudan, Somalia, Ethiopia, Kenya, Uganda	VL, PKDL	<i>L. donovani</i>	<i>P. orientalis</i> , <i>P. martini</i>	Humans, rodents in Sudan, canines	Anthroponotic, occasionally zoonotic	Majority peridomestic, occasionally sylvatic
Mediterranean basin, Middle East, Central Asia, China	VL, CL	<i>L. infantum</i>	<i>P. perniciosus</i> , <i>P. ariasi</i>	Dogs, foxes, jackals	Zoonotic	Domestic, peridomestic
Middle East, Saudi Arabia, Yemen	VL	<i>L. donovani</i>	<i>P. perniciosus</i> , <i>P. ariasi</i>	Dogs, foxes, jackals	Zoonotic	Domestic, peridomestic
Central and South America	VL, CL	<i>L. infantum</i> *	<i>Lutzomyia longipalpis</i>	Foxes, dogs, opossums	Zoonotic	Domestic, peridomestic, periurban
Azerbaijan, Armenia, Georgia, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Tajikistan, Turkmenistan, Uzbekistan	VL	<i>L. infantum</i>	<i>P. turanicus</i>	Humans, dogs, foxes	Anthroponotic, zoonotic	Domestic
<i>L. tropica</i>						
Western India to Turkey, parts of North and East Africa	CL, leishmaniasis recidivans	<i>L. tropica</i>	<i>P. sargentii</i>	Humans	Anthroponotic	Urban domestic, peridomestic
<i>L. major</i>						
Western and Central Asia, North and sub-Saharan Africa	CL	<i>L. major</i>	<i>P. papatasi</i> , <i>P. duboscqi</i>	Nile rats, rodents	Zoonotic	Sylvatic, peridomestic
Kazakhstan, Turkmenistan, Uzbekistan	CL	<i>L. major</i>	<i>P. papatasi</i> , <i>P. duboscqi</i>	Garbils	Zoonotic	Rural
<i>L. aethiopica</i>						
Ethiopia, Uganda, Kenya	CL, DCL	<i>L. aethiopica</i>	<i>P. longipes</i> , <i>P. pedifer</i>	Hyaxes	Zoonotic	Sylvatic, peridomestic
Subgenus <i>Vivax</i>						
Peru, Ecuador	CL, ML	<i>L. (V.) peruviana</i>	<i>Lutzomyia verrucarum</i> , <i>L. peruviana</i>	Wild rodents	Zoonotic	Andean Valleys
Guyana, Surinam, French Guyana, Ecuador, Brazil, Colombia, Bolivia	CL, ML	<i>L. (V.) guyanensis</i>	<i>L. umbratilis</i>	Sloths, arboreal anteaters, opossums	Zoonotic	Tropical forest
Central America, Ecuador, Colombia	CL, ML	<i>L. (V.) panamensis</i>	<i>L. trapidai</i>	Sloths	Zoonotic	Tropical forest and deforested areas
South and Central America	CL, ML	<i>L. (V.) braziliensis</i>	<i>Lutzomyia</i> spp., <i>L. umbratilis</i> , <i>Psychodopygus wellcomei</i>	Forest rodents, peridomestic animals	Zoonotic	Tropical forest and deforested areas
<i>L. mexicana</i> Complex						
Central America and northern parts of South America	CL, ML, DCL	<i>L. amazonensis</i>	<i>L. flaviscutellata</i>	Forest rodents	Zoonotic	Tropical forest and deforested areas
	CL, ML, DCL	<i>L. mexicana</i>	<i>L. olmeca</i>	Variety of forest rodents and marsupials	Zoonotic	Tropical forest and deforested areas
	CL, DCL	<i>L. pifanoi</i>	<i>L. olmeca</i>	Variety of forest rodents and marsupials	Zoonotic	Tropical forest and deforested areas

**L. infantum* is designated *L. chagasi* in the New World

Abbreviations: CL, cutaneous leishmaniasis, DCL, diffuse cutaneous leishmaniasis, ML, mucocutaneous leishmaniasis, PKDL, post-kala-azar dermal leishmaniasis, VL, visceral leishmaniasis.

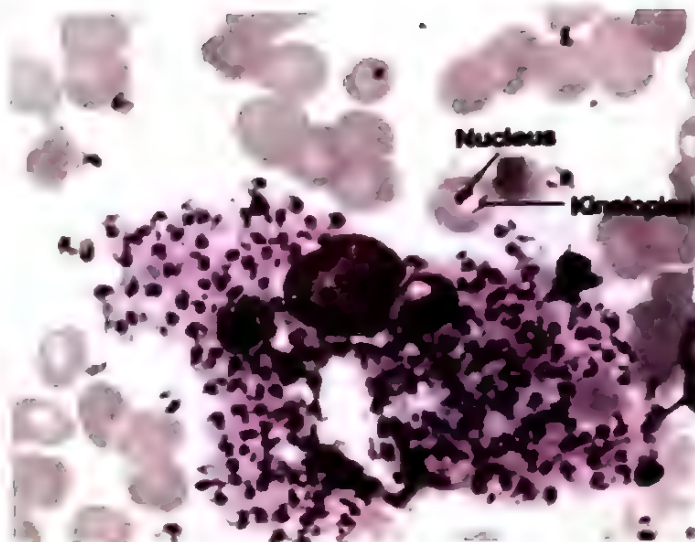
کشورهای مستقل جماهیر شوروی سابق، مخصوصاً گرجستان و آذربایجان دیده می شود. در شاخ آفریقا، سودان، سودان جنوبی، اتیوپی، کنیا، اوگاندا و سومالی VL گزارش شده است. به نظر می رسد عامل همه گیری های بزرگ بیماری در سودان و سودان جنوبی انتقال انسانی است، گرچه انتقال از حیوان نیز رخ می دهد. VL در غرب و جنوب صحرای آفریقا نادر است.

VL مدیترانه ای، به مدت طولانی بیماری آندمیک به علت *L. infantum* دارای مخازن بزرگ سگی بوده و در ابتدا قبل از ظهور HIV در شیرخواران دیده شد. در اروپای مدیترانه ای، ۷۰ درصد موارد VL بزرگسالان با عفونت همزمان HIV مرتبط است. همراهی این دو عفونت به علت تأثیر همزمان آن ها بر سیستم ایمنی کننده است. معتادان تزریقی در خطر جدی برای این مسأله هستند. دیگر افراد دچار سرکوب ایمنی (برای مثال

جدید *L. chagasi* نامیده می شود) است؛ این گونه ها به ترتیب مسئول انتقال های انسانی و حیوانی هستند. کشورهای هندوستان و اطراف بنگلادش، سودان، سودان جنوبی، اتیوپی و برزیل چهار کانون بزرگ لیشمانیاز احشایی بوده و ۹۰ درصد موارد VL جهان در این مناطق مشاهده می شود. لیشمانیاز انسانی در جهان در حال افزایش است، بجز در شبه قاره هند (هند، نپال و بنگلادش) که برنامه حذف VL اجرا شده است و بروز VL واضحاً در حال کاهش است. بیش از ۹۰٪ محل های برنامه در این سه کشور به هدف حذف که بروز کمتر از ۱ نفر در هر ۱۰۰۰۰ نفر است، رسیده اند. آفریقای شرقی در حال حاضر سررگترین کانون VL است. VL منتقله از حیوان در همه کشورهای خاورمیانه، پاکستان و کشورهای دیگر از آسیای غربی با چین گزارش شده است. همچنین مناطق آندمیک در

تومور (TNF) α و دیگر سیتوکین‌های پیش التهابی توسط سلول‌های T کمک کننده نوع ۱ (Th1) (ربر مجموعه لنفوسیت‌های T) کنترل می‌شود. پاسخ ایمنی در بیماران دچار VL فعال پیچیده است؛ به این صورت که علاوه بر افزایش تولید چندین سیتوکین و کموکین پیش التهابی، بیماران با بیماری فعال افزایش مشخص سطح IL-10 در سرم و همین‌طور بیان افزایش یافته mRNA اینترلوکین ۱۰ در بافت‌های آسیب‌دیده را نشان می‌دهند. نقش مستقیم IL-10 در پاتولوژی VL در انسان‌ها توسط مطالعاتی که نشان می‌دهند بلوک IL-10 می‌تواند پاسخ‌های IFN- γ را در تمامی خون بیماران VL تقویت نماید حمایت شده است. فعالیت اصلی IL-10 که باعث پیشرفت VL می‌شود، فراهم کردن شرایطی در ماکروفاژهای میزبان به منظور افزایش بقا و رشد انگل است. IL-10 باعث عدم پاسخ‌دهی ماکروفاژها به سیگنال‌های فعال‌سازی می‌شود و با تنظیم کاهشی^۱ تولید TNF- α و نیتریک اکساید مانع کشته شدن آماستیگوت‌ها می‌شود. همچنین عملکردهای چندگانه ارائه آنتی‌ژن در سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها نیز به وسیله IL-10 سرکوب می‌شود. بیماران دچار این سرکوب نه به تست پوستی لیشمانیا پاسخ مثبت می‌دهند و نه سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی آن‌ها در شرایط آزمایشگاهی، به آنتی‌ژن لیشمانیا پاسخی نشان می‌دهد. اعضای سیستم رتیکولاندوتلیال غالباً گرفتار شده که باعث بزرگی قابل ملاحظه طحال، کبد و گره‌های لنفاوی در برخی نواحی می‌شود. لوزه‌ها و لایه ربر مخاط روده نیز شدیداً دچار ارتشاح انگل هستند. در اثر اختلال عملکرد مغز استخوان پان‌سیتوپنی ایجاد می‌شود.

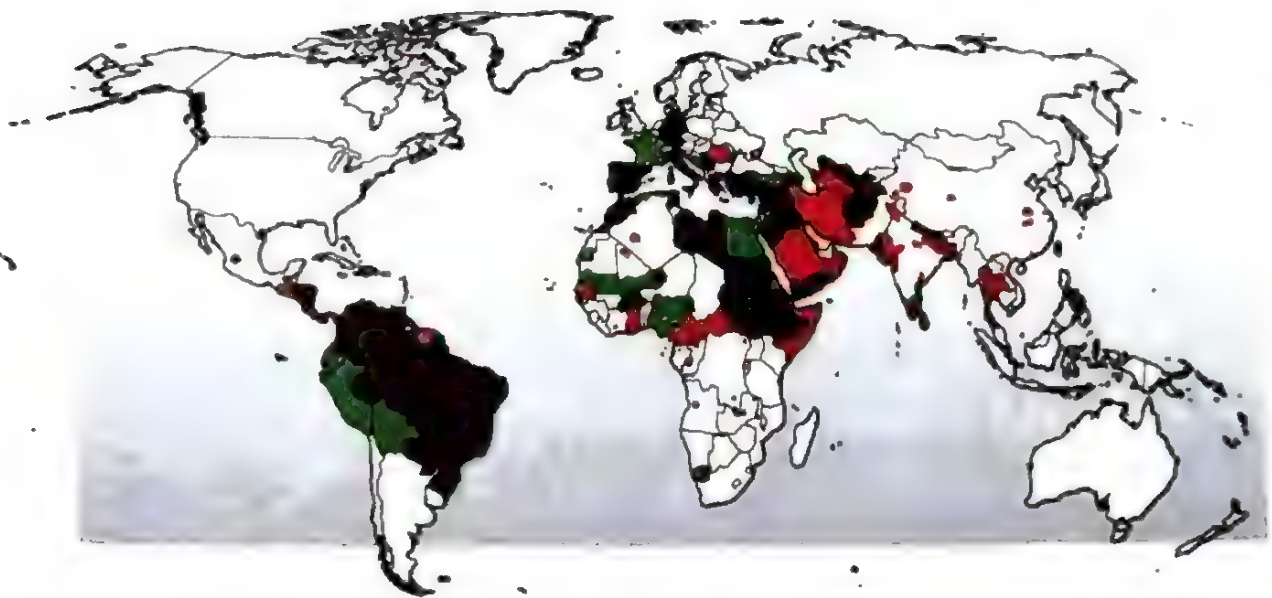
تظاهرات بالینی در شبه قاره هند و شاخ آفریقا، VL افراد همه رده‌های سنی را گرفتار می‌کند. در مناطق آندمیک قاره آمریکا و حوضه مدیترانه، افراد مبتلا غالباً شامل شیرخواران و کودکان کم سن با ایمنی سالم و بزرگسالان دچار نقص ایمنی هستند. شایع‌ترین تظاهر VL شروع ناگهانی تب متوسط تا شدید است که با لرز و احساس جمود همراه است. تب ممکن است چندین هفته ادامه یابد اما از شدت آن کاسته می‌شود گاهی تب برای مدت کوتاهی قطع می‌شود که این حالت پیش از شروع دوره بعدی تب اتفاق می‌افتد. طحال ممکن است در هفته دوم بیماری قابل لمس شود، و بسته به طول دوره بیماری ممکن



شکل ۱-۲۲۶ یک ماکروفاژ همراه با آماستیگوت‌های متعدد درون سلولی (۲-۴ μ m) در گستره طحال رنگ‌آمیزی شده با گیمسا مربوط به بیمار مبتلا به لیشمانیاز احشایی. هر آماستیگوت دارای یک هسته و یک کینتوپلاست مشخص حاوی نسخه‌های متعدد DNA میتوکندریایی است. انگل‌های برون سلولی اندکی نیز قابل مشاهده‌اند.

دریافت کنندگان پیوند) نیز مستعد VL هستند. در قاره آمریکا، بیماری ناشی از *L. infantum* از مکزیک تا آرژانتین آندمیک است، اما ۹۰ درصد موارد دنیای جدید از شمال شرق برزیل گزارش شده‌اند. پس از انجام درمان ضد رتروویروسی فعال، بروز عفونت هم‌زمان HIV-VL واضحاً در اروپا کاهش یافت؛ در هر حال، به ترتیب ۳۰٪ و ۵٪ بیماران با لیشمانیوز احشایی با HIV در اتیوپی و هند آلوده شده‌اند.

ایمونوپاتوژنز در اکثر افراد آلوده به *L. donovani* یا *L. infantum* پاسخ ایمنی موفقیت‌آمیز بوده و عفونت کنترل می‌شود و به بیماری علامت‌دار دچار نمی‌شوند. ۴۸ ساعت پس از تزریق داخل جلدی پروماستیگوت‌های کشته شده در تست پوستی لیشمانیا (که تست پوستی مونته‌نگرو نیز نامیده می‌شود) این افراد یک واکنش افزایش حساسیت تأخیری (DTH) به آنتی‌ژن لیشمانیا نشان می‌دهند. نتایج در مدل‌های موشی نشان می‌دهد که ایجاد مقاومت اکتسابی به عفونت لیشمانیایی به وسیله تولید اینترلوکین ۱۲ توسط سلول‌های معرفی کننده آنتی‌ژن و متعاقباً ترشح اینترفرون (IFN) γ فاکتور نکروز دهنده



■ Visceral Leishmaniasis ■ Cutaneous Leishmaniasis ■ CL and VL

شکل ۲-۲۲۶ توزیع جهانی لیشمانیاز انسانی

است بسیار بزرگ شود (شکل ۳-۲۲۶). هیپاتومگالی (معمولاً با درجه متوسط) خیلی سریع متعاقب اسپلنومگالی ایجاد می‌شود. لنفادنوپاتی در بیشتر مناطق آندمیک جهان به جز شبه قاره هند شایع است. بیماران دچار کاهش وزن و احساس ضعف می‌شوند و پوست به تدریج دچار تغییر رنگ تیره در اثر هیپرپیگمانتاسیون می‌شود که این حالت در افراد با رنگ پوست قهوه‌ای راحت‌تر قابل مشاهده است. در بیماری پیشرفته، هیپوآلبومینمی ممکن است ایجاد شود که به صورت ادم کف و مچ پا و همچنین آسیب ظاهر می‌یابد. آنمی در همان ابتدای بیماری ایجاد شده و ممکن است به حدی شدید باشد که باعث نارسایی احتقانی قلب شود. خون دماغ، خونریزی شبکیه و خونریزی دستگاه گوارش ممکن است در اثر ترومبوسیتوپنی ایجاد شوند. عفونت‌های ثانویه مانند: سرخک، پنومونی، سل، دیسانتری آمیبی یا باسیلاری و گاستروانتریت شایع هستند. ممکن است هرپس زوستر، آبله‌مرغان، جوش پوستی و بیماری جرب نیز رخ دهد. بدون درمان، بیماری در اکثر افراد کشنده بوده، که این میزان در افراد دچار عفونت همزمان HIV، ۱۰۰٪ است.



شکل ۳-۲۲۶ بیمار مبتلا به لیشمانیاز احشایی با طحال بزرگی که از سطح شکم قابل مشاهده است. اسپلنومگالی مهمترین ویژگی لیشمانیاز احشایی است.

لوکوپنی و آنمی در اوایل بیماری ایجاد شده و متعاقب آن‌ها ترومبوسیتوپنی اتفاق می‌افتد. در ایمونوگلوبولین‌های سرم یک افزایش پلی‌کلونال مشخص قابل شناسایی است. سطح سرمی آمینوترانسفرازهای کبدی در بخش عمده‌ای از بیماران افزایش یافته و سطح سرمی بیلی‌روبین نیز گاهی افزایش می‌یابد.

می‌کنند عبارت‌اند از: تب تیفوئیدی، سل، بروسلاز، شیستوزومیازیس و هیستوپلاسموزیس. اسپلنومگالی در نتیجه افزایش فشار پورت، لوکمی میلوئیدی مزمن، سندرم اسپلنومگالی گرمسیری، و شیستوزومیازیس (در آفریقا) نیز ممکن است با VL اشتباه گرفته شوند. تب همراه نوتروپنی یا پان‌سیتوپنی در بیمار مناطق آندمیک قویاً مطرح‌کننده تشخیص VL است؛ هائیرگاما گلوبولینمی در بیمار با بیماری طولانی‌مدت تشخیص را تقویت می‌کند. در کشورهای غیرآندمیک، اگر فردی دچار تب شود بایستی تاریخچه دقیق مسافرت وی بررسی شود.

درمان

لیشمانیاز احشایی

ملاحظات کلی

آئمی شدید باید به وسیله تزریق خون اصلاح شده و دیگر شرایط همراه بایستی سریعاً مدیریت شوند. به علت اینکه داروی مطلوب، دوزاژ دارو و طول دوره درمان در مناطق آندمیک مختلف، متفاوت است، درمان VL پیچیده می‌باشد. علی‌رغم دریافت کامل درمان توصیه شده، برخی از بیماران دچار عود می‌شوند (اغلب در عرض ۶ تا ۱۲ ماه) و در این مورد پیگیری طولانی آن‌ها توصیه می‌شود. یک آنتی‌مان پنج‌ظرفیتی داروی انتخابی در اکثر نقاط آندمیک دنیا است، اما یک مقاومت گسترده به آنتی‌مان‌ها در ایالت بیهار هندوستان وجود دارد و در این ناحیه استفاده از آمفوتریسین B (AmB) - داکسی‌کولات یا لیپوزومال - یا میل‌تفوزین^۵ ارجحیت دارد. دوز AmB موردنیاز در هندوستان کمتر از قاره آمریکا، آفریقا و نواحی مدیترانه‌ای است. در کشورهای مدیترانه‌ای، که قیمت دارو اهمیت چندانی ندارد، AmB لیپوزومی (LAmB) داروی انتخابی است. در بیماران با ایمنی سالم که از AmB استفاده می‌کنند (فرمولاسیون داکسی‌کولات و لیپیدی) عود ناشایع است. به علت ایجاد مقاومت نسبت به داروهای آنتی‌مانی و در دسترس قرارگرفتن داروهای جدید و سیستم‌های انتقالی، درمان ضد لیشمانیا اخیراً متحول شده است.

نارسایی کلیوی ناشایع است.

تشخیص آزمایشگاهی استاندارد طلایی تشخیص لیشمانیاز احشایی اثبات وجود آماستیگوت‌ها در اسمیر آسیب‌ر نمونه بافتی است (شکل ۱-۲۲۶). حساسیت اسمیر طحال بیش از ۹۵٪ بوده، در حالی که حساسیت در اسمیر مغز استخوان (۶۰-۸۵٪) و در آسیب‌ر گره لنفاوی (۵۰٪) کمتر است. کشت نمونه بافتی حساسیت را افزایش می‌دهد. آسیب‌راسیون طحال یک عمل تهاجمی بوده و در صورت انجام توسط افراد غیرماهر ممکن است خطرناک باشد. چندین تکنیک سرولوژیک برای تشخیص آنتی‌بادی ضد لیشمانیا در حال حاضر استفاده می‌شود. تست‌های ELISA^۱ و IFAT^۲ در آزمایشگاه‌های پیشرفته انجام می‌شوند.

با این حال، در حال حاضر در سراسر دنیا یک تست سریع ایمونوکروماتوگرافیک در مکان عفونت انجام می‌شود، که اساس آن تشخیص آنتی‌بادی علیه یک آنتی‌ژن نوترکیب (rk39) است که شامل ۳۹ اسید آمینه می‌باشد و در ناحیه کینزین^۳ ارگانیزم *L. infantum* محفوظ شده است. انجام این تست تنها نیازمند یک قطره خون از نوک انگشت بیمار یا سرم است و نتیجه در طی ۱۵ دقیقه قابل قرائت خواهد بود. حساسیت و اختصاصی بودن تست تشخیصی سریع (RDT) rk39 جز در آفریقای شرقی (که هم حساسیت و هم اختصاصی بودن آن کم است) در افراد با ایمنی سالم به ترتیب حدود ۹۸٪ و ۹۰٪ است. در سودان، یک تست تشخیص سریع برپایه یک پلی‌پروتئین صناعی جدید یعنی rk28 نسبت به تست‌های مبتنی بر rk39 حساسیت (۹۶/۸٪) و اختصاصیت (۹۶/۲٪) بیشتری داشته است. از آنجایی که این تست‌های تشخیصی آنتی‌بادی برای سال‌ها بعد از علاج، مثبت باقی می‌مانند لذا نمی‌توانند برای بررسی علاج یا تشخیص عود به کار روند. تعیین کیفی اسید نوکلئیک لیشمانیا به وسیله PCR یا LAMP^۴ و تعیین کیفی آن با Real-time PCR بسیار اختصاصی است؛ با این حال به این دلیل که محدود به آزمایشگاه‌های تخصصی می‌باشد هنوز در مناطق آندمیک به عنوان تست روتین تشخیصی VL به کار نمی‌رود. PCR می‌تواند گونه‌های اصلی لیشمانیا که باعث عفونت در انسان هستند را از هم افتراق دهد.

تشخیص‌های افتراقی VL به راحتی با مالاریا اشتباه گرفته می‌شود. دیگر بیماری‌های تب‌دار که علائم VL را تقلید

1- Enzyme linked immunosorbent assay

2- Indirect immunofluorescent antibody test

3- Kinesin

4- loop-mediated isothermal amplification

5- miltefosin

به جز AmB (فرمولاسیون داکسی‌کولات و لیپیدی)، داروهای ضد لیشمانیا در ایالات متحده فقط از طریق مرکز پیشگیری و کنترل بیماری‌ها (CDC) قابل دسترسی هستند.

ترکیبات آنتی‌موانی پنج‌ظرفیتی

دو فرآورده آنتی‌موانی پنج‌ظرفیتی (sb^v) در دسترس هستند: (۱) سدیم استیوگلوکونات (۱۰۰ میلی‌گرم sb^v در mL) و (۲) مگلو مین آنتی‌مونات (۸۵ میلی‌گرم sb^v در mL). دوز روزانه 20 mg/kg با انفوزیون IV یا تزریق IM است و دوره درمان ۲۸-۳۰ روز است. میزان بهبودی در قاره‌های آمریکا، آفریقا و بیشتر نقاط دنیای قدیم بالغ بر ۹۰٪ و در ایالت بیهار هند به علت ایجاد مقاومت، کمتر از ۵۰٪ است. عوارض جانبی به علت درمان با sb^v شایع بوده و شامل: درد مفاصل، درد عضلانی، و افزایش سطح سرمی آمینوترانسفرازها است. تغییرات ECG شایع هستند. بالا رفتن مقعر قطعه ST معنی‌دار نبوده، اما طولانی‌شدن QTc به بیش از ۵۰٪ ثانیه ممکن است پیش‌درآمد آریتمی بطنی و مرگ ناگهانی باشد. پانکراتیت شیمیایی شایع بوده اما معمولاً نیازمند قطع درمان نمی‌باشد؛ پانکراتیت بالینی شدید در بیماران دچار سرکوب ایمنی رخ می‌دهد.

آمفوتریسین B

در حال حاضر در ایالت بیهار هند AmB به عنوان داروی خط اول درمان استفاده می‌شود. در بقیه نقاط جهان، این دارو زمانی تجویز می‌شود که درمان اولیه با داروهای آنتی‌موانی با شکست مواجه شده باشد. دوز معمول AmB داکسی‌کولات $1\text{ mg/kg} - 0.75$ به صورت یک روز در میان بوده و مجموع تزریقات ۱۵ بار است. تب همراه با لرز از عوارض جانبی عمومی انفوزیون AmB است. تهوع و استفراغ و نیز تسرومیوفلیت در وریدهای محل تزریق شایع است. سمیت‌های حاد را می‌توان با تجویز آنتی‌هیستامین‌هایی مثل کلرفنیرامین و تب‌برهایی مثل استامینوفن قبل از هر تزریق، به حداقل رساند. AmB می‌تواند باعث اختلال عملکرد کلیه و هیپوکالمی و در موارد نادر باعث ایجاد واکنش افزایش حساسیت، سرکوب مغز استخوان و میوکاردیت شود که همه این عوارض می‌توانند کشنده باشند.

چندین فرمولاسیون لیپید از AmB برای جایگزینی فرمولاسیون داکسی‌کولات ساخته شده است، که بیشتر

جذب بافت‌های رتیکولواندوتلیال می‌شود. از آنجا که میزان بسیار کمی از دارو برای ایجاد سمیت در دسترس است، میزان زیاد دارو را می‌توان در دوره کوتاهی تجویز کرد. از AmB لیپوزومی به طور وسیعی برای درمان VL در تمام نقاط جهان استفاده شده است. به علت داشتن نیمه عمر حدود ۱۵۰ ساعت، حتی چندین هفته پس از مصرف یک دوز منفرد، می‌توان AmB لیپوزومال را در کبد و طحال حیوانات ردیابی کرد علاوه بر میلنفوزین خوراکی (ادامه مطلب را ببینید) این دارو، تنها داروی تأیید شده توسط FDA آمریکا برای درمان VL است و مقدار آن به صورت 3 mg/kg روزانه در روزهای ۱ تا ۵، روز ۱۴ و روز ۲۱ (دوز کلی 21 mg/kg) است. با این حال دوز کلی مورد نیاز در نواحی مختلف جهان بسیار متفاوت است. در آسیا این مقدار $15\text{ mg/kg} - 10$ ، در آفریقا تقریباً 18 mg/kg و در نواحی آمریکایی - مدیترانه‌ای 20 mg/kg یا بیشتر است. دوز روزانه قابل تغییر است ($10 - 1\text{ mg/kg}$). در مطالعه‌ای در هندوستان، یک دوز منفرد به میزان 10 mg/kg ، باعث علاج عفونت در ۹۶٪ بیماران شد. این رژیم با دوز منفرد درمان ترجیحی در هند، بنگلادش و نپال است. عوارض جانبی AmB لیپوزومی معمولاً خفیف بوده و شامل واکنش زمان تزریق، کمردرد و گاهی نفروتوکسیسته قابل برگشت است.

پارومومایسین

پارومومایسین (آمینوزیدین) یک آنتی‌بیوتیک آمینوگلیکوزید - آمینوسیکلitol با اثر ضد لیشمانیایی است. مکانیسم اثر ضد لیشمانیایی آن هنوز در دست بررسی است. این دارو در هندوستان برای درمان VL تأیید شده و دوز آن 11 mg/kg از داروی پایه به صورت تزریق عضلانی، به مدت ۲۱ روز است. میزان علاج با این رژیم درمانی ۹۴/۶٪ است. با این حال دوز مؤثر برای درمان در بقیه نقاط آندمیک جهان هنوز مشخص نشده است. پارومومایسین نسبتاً داروی بی‌خطری محسوب می‌شود، اما در برخی بیماران سمیت کبدی، سمیت برگشت‌پذیر شنوایی و (در موارد نادر) سمیت کلیوی و تانی ایجاد می‌شود. پارومومایسین در ترکیب با sb^v در آفریقای زیر صحرای بزرگ استفاده می‌شود.

میلنفوزین

میلنفوزین که یک آلکیل فسفوکولین است، اولین ترکیب

بیش از ۹۷٪ دارد (هر سه نوع ترکیب). در آفریقا، ترکیب Sb^V و پاروموماکسین به مدت ۱۷ روز به اندازه Sb^V به تنهایی به مدت ۳۰ روز، بی‌خطر و موثر بود. مطالعات در آفریقای شرقی در حال اجرا هستند تا شیمی درمانی ترکیبی با داروهای اخیراً تأیید شده مثل میلنفوزین و LAmB را بررسی کنند.

پیش‌آگهی بیماران درمان شده مبتلا به VL بهبودی از VL خیلی سریع اتفاق می‌افتد. در طول هفته اول بعد از آغاز درمان، کاهش تب، پسرقت اسپلنومگالی، افزایش وزن و بهبود پارامترهای هماتولوژیک مشهود است. با درمان مؤثر، هیچ انگلی در نمونه بافتی در ارزیابی‌های پس از درمان یافت نمی‌شود. ادامه بهبود بالینی بیمار در طول ۱۲ ماه، پیشنهادکننده بهبودی کامل است. درصد کوچکی از بیماران (میزان دقیق آن بستگی به رژیم درمانی استفاده شده دارد) دچار عود می‌شوند، اما به خوبی به فرمولاسیون داکسی‌کولات یا لیپیدی AmB پاسخ می‌دهند.

VL در میزبان با نقص ایمنی عفونت همزمان VL/HIV در ۲۵ کشور گزارش شده است. در مناطقی که هر دو عفونت فوق آندمیک هستند، VL در بیمار مبتلا به عفونت HIV-1 مانند یک عفونت فرصت‌طلب رفتار می‌کند. در مناطق آندمیک، عفونت HIV می‌تواند خطر ایجاد VL را چندین برابر افزایش دهد. بیماران دچار عفونت همزمان معمولاً نشانه‌های کلاسیک VL را نشان می‌دهند، اما ممکن است به علت فقدان ایمنی و گرفتاری اعضای غیرمعمول، نشانه‌های آتپیک از خود نشان دهند، برای مثال انفیلتراسیون پوست، مخاط دهان، دستگاه گوارش، ریه‌ها و دیگر اعضا. تست‌های تشخیصی سرمی تا ۵۰٪ بیماران منفی هستند. انگل ممکن است از مناطق غیرمعمول بدن مانند مایع لاواژ برونکوالوئولار و لایه buffy جدا شود. AmB لیپوزومی درمان انتخابی عفونت همزمان HIV/VL است، چه به عنوان درمان اولیه و چه درمان عود بیماری. تجویز دوز کلی 40 mg/kg به صورت 4 mg/kg در روزهای ۵-۱، ۱۰-۱۷، ۲۴، ۳۱ و ۳۸ درمان مطلوب بوده و به وسیله FDA نیز تأیید شده است. اما اکثر بیماران در طول یک سال

خوراکی تأیید شده برای درمان لیشمانیاز در چندین کشور اندمیک از جمله ایالات متحده است. این دارو نیمه عمر طولانی حدود ۲۰۰-۱۵۰ ساعت دارد و مکانیسم عمل آن به درستی شناخته نشده است. رژیم درمانی توصیه شده در شبه قاره هند به صورت روزانه 50 mg در بیماران با وزن کمتر از 25 kg به مدت ۲۸ روز، 50 mg دو بار در روز در بیماران با وزن بیشتر یا مساوی 25 kg به مدت ۲۸ روز و $2/5\text{ mg/kg}$ برای کودکان ۱۱-۲ ساله به مدت ۲۸ روز است. این رژیم در هندوستان باعث علاج به میزان ۹۴ درصد می‌شود. با این حال مطالعات اخیر در شبه قاره هند، حکایت از کاهش میزان علاج با این دارو دارند. دوز دارو در بقیه نقاط دنیا هنوز تعیین نشده است. به علت نیمه عمر طولانی، میلنفوزین مستعد القای مقاومت در لیشمانیا است. عوارض جانبی این دارو شامل استفراغ و اسهال خفیف تا متوسط به ترتیب در ۴۰٪ و ۲۰٪ بیماران می‌شود؛ این عوارض معمولاً پس از چند روز به صورت خودبه‌خود برطرف می‌شوند. موارد نادری از درماتیت آلرژیک شدید، سمیت کبدی و سمیت کلیوی گزارش شده است. به این دلیل که میلنفوزین گران‌قیمت بوده و عوارض ناخواسته چشمگیری دارد، بهتر است که تحت نظارت مستقیم تجویز شود تا از تکمیل درمان و به حداقل رساندن خطر ایجاد مقاومت، اطمینان حاصل شود. از آنجا که میلنفوزین در موش‌های آزمایشگاهی ترانژنیک است، مصرف آن در زنان باردار و زنان در سن باروری (مگر اینکه روش‌های پیشگیری از بارداری تا حداقل ۳ ماه بعد از درمان به طور سخت‌گیرانه اعمال شوند) کنترااندیکه است.

درمان چند دارویی

به نظر می‌رسد در آینده برای درمان لیشمانیاز، ارجحیت با درمان چند دارویی باشد. مزایای بالقوه این شیوه درمان در درمان VL عبارت‌اند از: (۱) کمپلیانس بهتر و هزینه کمتر به علت دوره کوتاه‌تر درمان و کاهش زمان بستری، (۲) سمیت کمتر به علت دوز پایین‌تر داروها و/یا دوره کوتاه‌تر درمان، (۳) کاهش احتمال ایجاد مقاومت به هر یک از داروها. در مطالعه‌ای در هند، یک دوز AmB لیپوزومی (5 mg/kg) و متعاقب آن میلنفوزین برای ۷ روز، پاروموماکسین برای ۱۰ روز یا هر دوی میلنفوزین و پاروموماکسین به صورت همزمان برای ۱۰ روز (در دوزهای روزانه معمول آن‌ها) میزان علاج

۱- (قسمتی از یک نمونه غیرمنعقد خون پس از سانتریفوز که حاوی اکثر گلبول‌های سفید و پلاکت می‌باشد؛ مترجم)

جدول ۲-۲۲۶. ویژگی‌های بالینی، اپیدمیولوژیک، و درمانی لیشمانیاز پوستی بساکالازار: افریقای شرقی و شبه قاره هند.

FEATURE	EAST AFRICA	INDIAN SUBCONTINENT
Most affected country	Sudan and South Sudan	Bangladesh
Incidence among patients with VL	~50%	5-15%
Interval between VL and PKDL	During VL to 6 months	6 months to 3 years
Age distribution	Mainly children	Any age
History of prior VL	Yes	Not necessarily
Rashes of PKDL in presence of active VL	Yes	No
Treatment with sodium stibogluconate	2-3 months	2-4 months
Natural course	Spontaneous cure in majority of patients	Spontaneous cure in minority of patients

Abbreviations: PKDL, post-kala-azar dermal leishmaniasis; VL, visceral leishmaniasis.

درمان می‌شود. این دوره طولانی درمان اغلب باعث می‌شود بیمار برنامه درمانی را کامل رعایت نکند. درمان جایگزین شامل چندین دوره درمان با AmB طی چندین ماه است، که گران قیمت بوده و برای اکثر بیماران غیرقابل پذیرش است. بجز به دلایل زیبایی، این بیماران هیچ محدودیت فیزیکی ندارند و بنابراین انگیزه جهت چنین درمان طولانی و سختی بسیار پایین است. این مسأله منجر به عدم درمان یا انجام ناکامل درمان شده است. در شبه قاره هند رژیم‌هایی که در حال حاضر توصیه می‌شود، مینتفوزین خوراکی به مدت ۱۲ هفته در دوزهای معمول روزانه می‌باشد. این رژیم اغلب بیماران را علاج می‌کند؛ با این حال، اثربخشی پایین‌تر آن در حال حاضر در برخی مطالعات گزارش شده است. اثربخشی LAmB در ترکیب با مینتفوزین در PKDL در شبه قاره هند در حال بررسی است. در شرق آفریقا، اکثر بیماران دچار بهبود خودبه‌خودی می‌شوند. آن دسته از بیماران که ضایعات پایدار دارند، پاسخ خوبی به درمان ۶۰ روزه با یک آنتی‌موان پنج ظرفیتی می‌دهند.

■ لیشمانیاز جلدی

به طور کلی لیشمانیاز جلدی (CL) به اشکال دنیای جدید و دنیای قدیم تقسیم می‌شود. CL دنیای قدیم که به وسیله *L. tropica* ایجاد می‌شود ناقل انسانی (Antroponotic)

پس از درمان دچار عود می‌شوند. در مواردی که AmB لیپوزومی در دسترس نیست آنتی‌موان‌های پنج ظرفیتی و AmB داکسی‌کولات استفاده می‌شوند. بازسازی ایمنی در بیماران با درمان ضد تروویروسی باعث کاهش شدید بروز عفونت همزمان در حاشیه مدیترانه شده است. برعکس در آفریقا و آسیا عفونت همزمان HIV/VL در حال افزایش است. اتیوبی بدترین مکان از لحاظ درگیری است و تا ۳۰٪ بیماران مبتلا به VL در این منطقه به HIV نیز آلوده‌اند. از آنجا که بازگرداندن شمارش سلول‌های CD4+ T به بیش از ۲۰۰ سلول در μL باعث کاهش دفعات عود می‌شود، درمان ضد تروویروسی (به علاوه درمان ضد لیشمانیا) اساس درمان عفونت همزمان HIV/VL است. مشخص شده است که پروفیلاکسی ثانویه با پنتامیدین یا AmB لیپوزومی باعث تأخیر عود می‌شود، اما هیچ رژیم درمانی در این مورد باعث جواب بهینه نشده است.

لیشمانیاز جلدی پس از کالازار در شبه قاره هند، سودان و دیگر کشورهای شرق آفریقا ۵۰-۲٪ بیماران دچار VL، همزمان یا پس از درمان آن دچار ضایعات پوستی می‌شوند. شایع‌ترین این ضایعات، ماکول‌های هایپوپیگمانته، پاپول، و/یا ندول یا اینفیلتراسیون منتشر پوست و گاهی مخاط دهان هستند. بیماری‌های آفریقایی و هندی از جنبه‌های مختلف با هم متفاوت هستند، مهم‌ترین ویژگی‌های لیشمانیاز جلدی پس از کالازار (PKDL) در این دو منطقه در جدول ۲-۲۲۶ لیست شده است، و بیماری در یک بیمار هندوستانی در شکل ۴-۲۲۶ نشان داده شده است.

در PKDL، در ماکول‌های هایپوپیگمانته تعداد انگل‌ها خیلی کم بوده اما ممکن است در ضایعات ندولار انگل را راحت‌تر مشاهده کرد و کشت داد. انفیلتراسیون سلولی در ندول‌ها بیشتر از ماکول‌ها است. غالب‌ترین سلول‌ها لنفوسیت‌ها و در درجه بعدی هیستوسیت‌ها و پلاسماسل‌ها هستند. در حدود نیمی از موارد، سلول‌های اپی‌تلیوید (که به صورت منفرد پراکنده‌اند یا گرانولوم‌های فشرده تشکیل داده‌اند) دیده می‌شوند. تشخیص بر پایه تاریخچه و یافته‌های بالینی است، اما rK39 و دیگر تست‌های سرولوژیک در بیشتر موارد مثبت هستند. PKDL هندی با آنتی‌موان پنج ظرفیتی با دوره‌های طولانی (تا ۱۲۰-۶۰ روز)

است. CL دنیای جدید اساساً از طریق حیوانات منتقل شده (Zoonotic) و اغلب توسط گونه‌های *L. mexicana*، *L. (viannia) paraimensis* و *L. amazonensis* ایجاد می‌شود. طیف وسیعی از حیوانات جنگلی به عنوان مخزن این بیماری عمل می‌کنند و عفونت انسانی توسط این گونه‌ها غالباً در مناطق روستایی اتفاق می‌افتد. در نتیجه فعالیت‌های وسیع جنگل‌زدایی و شهرسازی *L. (viannia) braziliensis* با حیوانات اهلی و حیوانات شهری تطابق پیدا کرده و CL ناشی از این ارگانیسم به طور فزاینده‌ای در حال تبدیل به یک بیماری شهری است. در ایالات متحده، در تگزاس، موارد معدودی از CL به صورت بومی کسب شده است.

ایمونوپاتوژنز همانند VL، پاسخ پیش التهابی (TH1) در CL ممکن است منجر به عفونت بی‌علامت یا عفونت تحت بالینی شود. با این حال در بعضی افراد پاسخ ایمنی باعث ضایعات اولسراتیو پوستی شده، که اکثر آن‌ها به صورت خودبه‌خودی بهبود یافته و اسکار به جا می‌گذارند. بهبودی معمولاً باعث ایجاد ایمنی به عفونت مجدد توسط گونه مسئول عفونت می‌شود.

تظاهرات بالینی چند روز یا چند هفته پس از گزش پشه خاکی، یک پاپول ایجاد شده، رشد کرده و به یک ندول تبدیل می‌شود، که در طول چند هفته یا ماه زخمی می‌شود. قاعده زخم که معمولاً بدون درد است، حاوی بافت نکروتیک و دلمه‌های سرم است، اما عفونت ثانویه باکتریایی گاهی رخ می‌دهد. لکه‌های زخم برآمده و سفت است. ضایعات ممکن است منفرد یا چندگانه بوده و از نظر اندازه از ۰/۵ تا بیش از ۳cm متغیر باشند (شکل ۵-۲۲۶). انتشار لنفاوی و درگیری غدد لنفاوی ممکن است قابل لمس بوده و پیش از ظهور ضایعات پوستی ایجاد شود. ضایعات اقماری ممکن است مخصوصاً در عفونت با *L. major* و *L. tropica* دیده شوند. ضایعات معمولاً به صورت خوبه‌خود پس از ۱۵-۲ ماه بهبود می‌یابند. ضایعات ایجاد شده توسط *L. major* و *L. mexicana* بسیار سریع بهبود می‌یابند، در حالی که ضایعات ایجاد شده توسط *L. tropica* و انگل‌های زیر گونه *Viannia* آهسته‌تر التیام می‌یابند. در CL ایجاد شده توسط *L. tropica* ضایعات جدید (معمولاً پاپول‌ها و ندول‌های اریتماتوز و پوسته‌ریزی‌دهنده) در مرکز یا محیط زخم بهبود



شکل ۴-۲۲۶ لیشمانیاز پوستی پساکالآزار در یک بیمار هندی. به ندول‌ها با اندازه‌های مختلف در سرتاسر صورت دقت کنید. صورت بیمار، برافروخته است و سطح برخی از ندول‌های بزرگ تغییر رنگ پیدا کرده است.

داشته و محدود به نواحی شهری یا حومه شهرها است. CL با منشاء حیوانی بیشتر از همه توسط گونه *L. major* ایجاد می‌شود، که به طور طبیعی چندین گونه از جوندگان بیابانی را آلوده می‌کند که مخازن مناطق وحشی خاورمیانه، آفریقا و آسیای مرکزی محسوب می‌شوند. همه‌گیری‌های کانونی از بیماری انسانی شایع هستند. مهم‌ترین همه‌گیری‌های کانونی در حال حاضر در افغانستان، سوریه، عراق، لبنان و ترکیه در ارتباط با پناهندگان و جابه‌جایی جمعیت رخ داده است. CL به طور فزاینده‌ای در توریست‌ها و پرسنل ارتش مأمور در کشورهای نواحی آندمیک CL و همچنین به عنوان عفونت همزمان در افراد آلوده به HIV دیده می‌شود. *L. aethiopica* محدود به مناطق کوهستانی اتیوپی، کنیا و اوگاندا بوده و انگل طبیعی خرگوش کوهی



شکل ۵-۲۲۶ لیشمانیاز پوستی در یک کودک اهل بولیوی. زخم‌های متعدد ناشی از چندین گزش پشه خاکی دیده می‌شوند. لبه زخم‌ها برجسته است.

تشخیص این بیماری است. آزمایش‌های میکروسکوپی از اسمیر برش پوستی، آسپیراسیون یا بیوپسی از ضایعه، برای مشاهده انگل استفاده می‌شود. کشت اسمیر یا مواد بیوپسی شده ممکن است به وضوح لیشمانیا را نشان دهند. حساسیت PCR از روش‌های میکروسکوپی و کشت بیشتر بوده و تشخیص لیشمانیا را براساس گونه مقدور می‌سازد. این مسئله در تصمیم‌گیری برای درمان مهم است زیرا پاسخ به درمان براساس گونه انگل متفاوت خواهند بود. انجام پروفایل ایزوآنزیم در تعیین گونه‌ها جهت اهداف تحقیقاتی به کار می‌رود.

درمان

لیشمانیاز جلدی

گرچه در اکثر موارد ضایعات پوستی خودبه‌خود بهبود می‌یابند، انتشار یا تداوم آن‌ها نشان‌دهنده نیاز به درمان است. یک یا چند ضایعه کوچک ناشی از گونه‌های خود بهبودیابنده را می‌توان با استفاده از داروهای موضعی درمان کرد. درمان سیستمیک در موارد زیر مورد نیاز است: ضایعات صورت، دست یا مفاصل؛ ضایعات چندگانه؛ زخم‌های بزرگ؛ انتشار لنفاوی؛ CL دنیای جدید با قابلیت ایجاد ML؛ و CL در بیماران با آلودگی همزمان HIV به

یک آنتی‌موان پنج ظرفیتی خط اول درمان برای همه اشکال CL است و در دوز 20 mg/kg به مدت ۲۰ روز استفاده می‌شود. استثناء این مسئله: (۱) CL ایجاد شده به وسیله *L. (viannia) guyanensis* است که در این مورد داروی انتخابی پنتامیدین ایزوتیونیت (۲) تزریق 4 mg/kg از نمک با فاصله ۴۸ ساعت است، و (۲) CL ایجاد شده توسط *L. aethiopica* است که به درمان با پاروموماسین (16 mg/kg روزانه) پاسخ می‌دهد اما به آنتی‌موان‌ها خیر. عود بیماری معمولاً به دومین دوره درمان پاسخ می‌دهد. در پرو، مشخص شده است که درمان با ایمیکوئیمود (۵-۷٪) موضعی به علاوه آنتی‌موان‌های تزریقی سریع‌تر از درمان آنتی‌موان به تنهایی باعث درمان CL می‌شود. آزول‌ها و تری‌آزول‌ها منجر به پاسخ‌های متفاوت در بیماران CL، چه در دنیای جدید و چه قدیم شده‌اند اما کارآزمایی‌های بالینی کافی در مورد اثربخشی آن‌ها در این مورد انجام نشده است. در عفونت با *L. major* با فلوکونازول خوراکی (200 mg) در

یافته ایجاد می‌شوند، که به این حالت لیشمانیاز رسییدیوانس^۱ گفته می‌شود. ضایعات ناشی از *L. mexicana* و *L. (viannia) peruviana* به شدت شبیه ضایعاتی است که در دنیای قدیم دیده می‌شوند؛ با این حال ضایعات لاله گوش ناشی از ارگانیسم‌های نامبرده، شایع، مزمن و تخریبی هستند. *L. mexicana* مسئول زخم chiclero است که همچنین زخم خود بهبود یابنده مکزیک نیز نامیده می‌شود. ضایعات CL در مناطق باز بدن (مانند صورت و دست‌ها)، ایجاد اسکارهای دائمی و جنبه انگ‌زدن اجتماعی بیماری ممکن است باعث ایجاد اضطراب و افسردگی شده و می‌تواند کیفیت زندگی بیماران مبتلا به CL را تحت تأثیر قرار دهد.

تشخیص‌های افتراقی یک تاریخچه‌ی واضح (نیش پشه‌ای که متعاقب آن زخم در محل ایجاد شده باشد) در فرد مقیم یا مسافر مناطق آندمیک قویاً تشخیص CL را مطرح می‌کند. بیماری‌های زیر گاهی با CL اشتباه گرفته می‌شوند: سل پوستی، عفونت‌های قارچی، جذام، سارکوئیدوز و زخم‌های بدخیم.

تشخیص آزمایشگاهی مشاهده آماستیگوت‌ها در مواد گرفته شده از ضایعات هنوز هم استاندارد طلایی

روز به مدت ۶ هفته) در مقایسه با پلاسبو میزان علاج بالاتر بوده (۷۹٪ در مقابل ۳۴٪) و همچنین علاج سریع‌تر اتفاق افتاده است. عوارض جانبی شامل: علائمی در دستگاه گوارش و سمیت کبدی است. کتوکونازول (600mg در روز به مدت ۲۸ روز) در ۹۰-۷۶٪ از موارد CL ناشی از *L.(V.)panamensis* و *L.mexicana* در پاناما و گواتمالا مؤثر است. ملتفوزین به مقدار $2/5\text{mg/kg}$ به مدت ۲۸ روز در درمان CL به کار رفته است. این دارو علیه عفونت *L.major* مؤثر می‌باشد. در کلمبیا که CL توسط *L.(V.)panamensis* ایجاد می‌شود، ملتفوزین نیز مؤثر بوده و میزان علاج ۹۱٪ است. برای عفونت‌های *L.(V.)braziliensis* با این حال، نتایج حاصل از درمان با ملتفوزین متغیر است. در برزیل، ۷۱٪ از بیماران مبتلا به عفونت با *L.(V.)guyanensis* با ملتفوزین علاج یافتند. داروهای دیگر از قبیل داپسون، آلوپورینول، ریفامپین، آزیترومایسین و پنتوکسی‌فیلین نیز به تنهایی یا در ترکیب با سایر داروها استفاده شده‌اند اما بسیاری از مطالعات انجام شده به دلیل محدودیت‌های طراحی، به نتایج معنادار نرسیده‌اند.

ضایعات کوچک (قطر $\geq 2\text{cm}$) به آسانی با تزریق هفته‌ای یک آنتی‌موان پنج ظرفیتی به درون ضایعه با دوز مناسب ($0/2-2\text{mL}$) برای بی‌رنگ کردن ضایعه، قابل درمان هستند. یک پماد حاوی ۱۵٪ پارومومایسین سولفات به تنهایی یا همراه با ۵٪ جنتامایسین یا ۱۲٪ متیل‌بنزنونیوم کلراید، ۸۲-۷۰٪ ضایعات ناشی از *L.major* را طی ۲۰ روز درمان کرده است و ممکن است برای ضایعات ناشی از دیگر گونه‌ها نیز مؤثر باشد. استفاده از حرارت درمانی با یک ژنراتور رادیوفرکوانسی تأیید شده توسط FDA و همچنین کرایوتراپی با نیتروژن مایع نیز موفقیت‌آمیز بوده است.

■ لیشمانیاز مخاطی

زیر جنس *viannia* که انتشار گسترده‌ای از حوضه آمازون تا پاراگوئه و کاستاریکا دارد، مسئول ایجاد زخم‌های عمیق و لیشمانیاز مخاطی (ML) است (جدول ۱-۲۲۶). در عفونت‌های *L.(V.)braziliensis* ضایعات جلدی ممکن است به طور همزمان با انتشار مخاطی بیماری همراه باشند یا سال‌ها بعد به مخاط انتشار یابند. ML به طور معمول توسط *L.(V.)braziliensis* و به ندرت توسط *L.amazonensis*، *L.(V.)guyanensis* و *L.(V.)panamensis* ایجاد می‌شود. مردان جوان دارای ضایعات مزمن CL به طور خاص در خطر ابتلا به ML هستند. به طور کلی حدود ۳٪ از افراد مبتلا دچار ML می‌شوند. لزوماً هر فرد مبتلا به ML سابقه قبلی از CL ندارد. ML تقریباً به طور کامل محدود به قاره آمریکا است. ندرتاً ML ممکن است توسط گونه‌های دنیای قدیم، مانند *L.major* و *L.(chagasi) L.irfantum* یا *L.donovani* ایجاد شود.

ایمونوپاتوژنز و خصوصیات بالینی پاسخ ایمنی به صورت قطبی و به سمت یک پاسخ Th1 ، با افزایش مشخص

لیشمانیاز جلدی منتشر (DCL) یک فرم نادر از لیشمانیاز است که توسط گونه‌های *L.amazonensis* و *L.mexicana* در آمریکای جنوبی و مرکزی و توسط *L.aethiopica* در اتیوپی و کنیا ایجاد می‌شود. مشخصه DCL فقدان پاسخ ایمنی با واسطه سلولی به انگل است که در نتیجه آن تکثیر کنترل نشده انگل بدون وقفه ادامه می‌یابد. پاسخ DTH ایجاد نمی‌شود و لنفوسیت‌ها در محیط آزمایشگاه به آنتی‌ژن لیشمانیا پاسخ نمی‌دهند. در بیماران مبتلا به DCL پاسخ ایمنی قطبی بوده و به صورت سطوح بالای سیتوکین‌های سرکوب‌کننده ایمنی نظیر IL-10، فاکتور رشد تغییرشکل‌دهنده



عقونتهای پروتوزوایی

درگیری بعدی حلق و حنجره منجر به اشکال در بلع و صحبت کردن می‌شود. لب‌ها، گونه‌ها و کام نرم نیز ممکن است درگیر شوند. عفونت ثانویه باکتریال شایع است و پنومونی آسپیراسیون ممکن است کشنده باشد. علی‌رغم پاسخ ایمنی شدید TH1 و DTH قوی، ML خودبه‌خود بهبود نمی‌یابد.

تشخیص آزمایشگاهی بیوپسی بافتی جهت تشخیص انگل ضروری است، اما میزان تشخیص با این روش ضعیف است مگر آنکه از تکنیک‌های PCR استفاده شود. پاسخ مثبت شدید DTH قادر به افتراق عفونت گذشته و حال نیست.

درمان

لیشمانیاز مخاطی

رژیم درمانی انتخابی یک داروی آنتی‌موانی پنج ظرفیتی با دوز 20 mg/kg از sb^v به مدت ۳۰ روز است. بیماران مبتلا به ML نیازمند پیگیری طولانی‌مدت به همراه معاینات مرتب حلق دهانی و بینی هستند. در صورت شکست درمان یا عود، می‌توان به بیمار دوره دیگری از درمان آنتی‌موانی داد و در صورت عدم پاسخ (احتمالاً به علت ایجاد مقاومت در انگل) بایستی از AmB استفاده نمود. AmB داکسی‌کولات با دوز کلی $25-45 \text{ mg/kg}$ مناسب است. هیچ مطالعه شاهداری در مورد AmB لیپوزومی انجام نگرفته است اما تجویز $2-3 \text{ mg/kg}$ به مدت ۲۰ روز کافی تلقی می‌شود. میل‌تفوزین ($2/5 \text{ mg/kg}$ به مدت ۲۸ روز) باعث ۷۱٪ علاج در بیماران مبتلا به ML در بولیوی شده است. هرچه بیماری شدیدتر باشد، پیش‌آگهی آن بدتر است؛ بنابراین درمان مؤثر و سریع‌تر و پیگیری منظم ضروری‌تر خواهد بود.

■ پیشگیری از لیشمانیازیس

هیچ واکسنی برای هیچ کدام از اشکال لیشمانیازیس وجود ندارد اگرچه چندین کاندید در مراحل ابتدایی تولید هستند. تلقیح *L. major* زنده (لیشمانیازسیون) در ایران به کار می‌رود؛ طبق یک گزارش، ۸۰٪ دریافت‌کنندگان محافظت شده‌اند. لیشمانیاز منتقله از انسان توسط یافتن موارد مبتلا، درمان آنها و کنترل ناقل با پرده‌ها و پشه‌بندهای آغشته به حشره‌کش و اسپری کردن حشره‌کش در اماکن مسکونی کنترل شده است. کنترل لیشمانیاز زئونوتیک مشکل‌تر است. استفاده از طوق‌های حاوی حشره‌کش برای سگ‌ها، درمان سگ‌های اهلی آلوده و جمع‌آوری کردن سگ‌های خیابانی از جمله مواردی است که استفاده شده است.



شکل ۶-۲۲۶ لیشمانیاز مخاطی در یک بیمار اهل برزیل. التهاب وسیع در اطراف بینی و دهان دیده می‌شود، مخاط بینی تخریب شده، لب بالایی و بینی زخم شده، و تیغه بینی تخریب شده است.

$\text{IFN-}\gamma$ و $\text{TNF-}\alpha$ و سطوح متغیری از سیتوکین‌های TH2 ($\text{TGF-}\beta$ و IL-10) است. پاسخ DTH در بیماران مبتلا به ML شدیدتر و قوی‌تر از CL است و سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی آنان، نیز پاسخ قوی‌تری به آنتی‌ژن لیشمانیایی نشان می‌دهد. انگل از طریق سیستم لنفاوی یا جریان خون به بافت‌های مخاطی مجاری تنفسی فوقانی انتشار می‌یابد. التهاب شدید باعث تخریب بافت‌ها شده و ناتوانی شدید ایجاد می‌کند. ضایعات داخل یا اطراف بینی یا دهان (اسپوندیا، شکل ۶-۲۲۶) تظاهرات معمول ML هستند. بیماران معمولاً تاریخچه‌ای از ابتلا به CL دارند که ۱ تا ۵ سال پیش از ML اتفاق افتاده و خودبه‌خود بهبود یافته است. به طور مشخص ML با علائم زیر ظاهر می‌یابد: گرفتگی و خونریزی بینی و متعاقب آن تخریب غضروف بینی، سوراخ‌شدن دیواره بینی و کلاپس پل بینی.

دسترسی کمتری به مراقبت داشته و در مناطق روستایی دوردست کشورهای گرمسیری / نیمه گرمسیری با درآمد پایین یا کم زندگی می‌کنند یا در مناطق شهری کشورهای اندمیک و غیراندمیک. داروهای مؤثر بر درمان این شرایط، دهه‌ها قدمت دارند، موجود بودن آنها متزلزل است و کارایی و/یا امنیت آنها کمتر از بهینه است.

دیگر گونه‌های تریپانوزوم (مثل *T. congolense* و *T. evansi*) عمدتاً سبب زئونوزهای غیرانسانی شده و تنها گاهی سبب بیماری در انسان می‌شوند.

بیماری شاگاس (تریپانوزومیازیس آمریکایی) تعریف

بیماری شاگاس که نخستین بار در سال ۱۹۰۹ توسط کارلوس شاگاس توضیح داده شد، یک بیماری زئونوتیک است که توسط تک‌یاخته‌ی فلاژل دار *T. cruzi* ایجاد می‌شود. پس از یک دوره‌ی راجح حاد بدون علامت، ۳۰-۴۰٪ بیماران دچار کاردیومیوپاتی مزمن تهدیدکننده‌ی حیات شده و/یا طی دهه‌ها اختلال گوارشی می‌گیرند. فعال‌سازی مجدد حاد ممکن است در بیماران دارای نقص ایمنی رخ دهد. بیماری شاگاس بار زیادی از نظر انسانی و اجتماعی در آمریکای لاتین تحمیل می‌کند و اخیراً خارج از مرزهای طبیعی خود گسترش یافته و در نتیجه یک مشکل سلامتی جهانی است. اکثریت بزرگی از افراد مبتلا از بیماری خود آگاهی نداشته و به مدیریت بالینی مناسب و مشاوره دسترسی ندارند.


انتقال

انتقال توسط وکتور عفونت *T. cruzi* یک عفونت زئونوزیس قابل انتقال به گستره‌ی وسیعی از پستانداران وحشی و اهلی از طریق ساس‌های *triatomine* خونخوار است. گاهی چرخه‌های سیلواتیک، مناطق اطراف خانه^۱ و داخل خانه^۲ ناقلین با هم هم‌پوشانی دارد. در منطقه‌ی جغرافیایی بزرگی در آمریکا (از شمال آرژانتین تا جنوب ایالات متحده) بیش‌تر عفونت‌های انسانی مربوط به داخل خانه هستند و از یک نیش حشره‌ی *triatomine* طی خواب شبانه نشأت می‌گیرند. مدفوع این حشرات طی یک خونخواری، حاوی شکل متاسیکلیک عفونی

ولی تأثیرش در جلوگیری از انتقال لشمانیا *infantum* نامشخص است. در برزیل، مشخص شده است که واکسن‌های سگی، باعث کاهش بروز VL منتقله از حیوانات در انسان و سگ می‌شود. دو واکسن Leish-Tec و Leishmune در برزیل تأیید شده‌اند؛ Leishmune مصونیت چشمگیری در سگ‌های واکسینه شده، فراهم می‌آورد. CaniLeish و LetiFend دو واکسن سگی تأیید شده برای استفاده در اروپا است. پروفیلاکسی شخصی با پشه‌بند و مواد دافع حشرات ممکن است خطر عفونت CL را در دنیای جدید کاهش دهد.

■ برای مطالعه بیشتر

- ARONSON NE, JOYA CA: Cutaneous leishmaniasis: Updates in diagnosis and management. Infect Dis Clin North Am 33:101, 2019.
- BURZA S et al: Leishmaniasis. Lancet 392:951, 2018.
- CHAKRAVARTY J, SUNDAR S: Current and emerging medications for the treatment of leishmaniasis. Expert Opin Pharmacother 10:1251, 2019.
- MONGE-MAILLO B, LÓPEZ-VÉLEZ R: Treatment options for visceral leishmaniasis and HIV coinfection. AIDS Rev 18:32, 2016.



۲۲۷

بیماری شاگاس و تریپانوزومیازیس آفریقایی

Francois Chappuis, Yves Jackson

هزاران انگل تک‌یاخته‌ای جنس تریپانوزوما، گیاهان و حیوانات را در کل دنیا آلوده می‌کنند. از این بین، سه مورد اهمیت بالینی برای انسان دارند: *T. cruzi* سبب بیماری شاگاس می‌شود، *T. brucei gambiense* و *T. brucei rhodesiense* سبب تریپانوزومیازیس آفریقایی انسانی (HAT) می‌شود که به "بیماری خواب" نیز شهرت دارد. این بیماری‌های انتقال یافته از طریق ناقل، علی‌رغم تفاوت‌های آشکار در توزیع جغرافیایی، چرخه‌ی زندگی، علایم بالینی، درمان و نتایج، مثال‌هایی از بیماری‌های گرمسیری نادیده گرفته شده هستند. به صورتی گسترده‌تر، این بیماری‌های عفونی بر روی جمعیت‌های نادیده گرفته شده‌ی پایین‌ترین گروه اجتماعی اقتصادی تأثیر دارند که

T. cruzi است که از طریق شکاف‌های پوستی، مخاط یا ملتحمه وارد بدن انسان می‌شود. علی‌رغم شواهد اخیر آزمایشگاهی مبنی بر پتانسیل انتقال توسط ساس‌ها، مستنداتی وجود ندارد که ساس‌ها واقعاً *T. cruzi* را به انسان‌ها منتقل می‌کنند.

انتقال بدون واسطه‌ی وکتور دیگر روش‌های انتقال

می‌تواند سبب عفونت در مناطق اندمیک و غیراندمیک شود. *T. cruzi* به صورت‌های زیر قابل انتقال است: به شکل مادرزادی از مادر به جنین، با انتقال فراورده‌های خونی، پیوند بافت یا عضو یا خوردن غذا یا آشامیدنی آلوده. عفونت مادرزادی در ۱۰-۱٪ نوزادان مادرهای آلوده رخ می‌دهد. خطر عفونت ناشی از فراورده‌های خونی آلوده کم است (۱/۷٪ به صورت کلی، ۱۳٪ برای دریافت‌کنندگان پلاکت، نزدیک به صفر برای گیرندگان پلاسما و گلبول‌های قرمز). انتقال از راه پیوند بافت‌ها و اعضای آلوده عمدتاً گیرندگان قلب، کبد و کلیه را آلوده می‌کند. گزارش موارد انتقال دهانی پس از خوردن غذا (بری‌ها) یا نوشیدنی‌ها (آب‌میوه یا آب نیشکر) آلوده در حال افزایش بوده و گاهی سبب شیوع می‌شود.

■ اپیدمیولوژی

حدود ۶ میلیون نفر آلوده به *T. cruzi* هستند، که شامل بیش از یک میلیون نفر با کاردیومیوپاتی مزمن هستند. در هر حال، بار واقعی جهانی بیماری شاگاس در واقع نامشخص است. بیش‌ترین تعداد افراد آلوده ساکن آرژانتین، برزیل و مکزیک هستند؛ شیوع در بولیوی (۶/۱٪)، آرژانتین (۲/۶٪) و پاراگوئه (۲/۱٪) بیش‌ترین است. در مناطق بسیار اندمیک این کشورها، میزان شیوع ممکن است بیش از ۴۰٪ باشد. توزیع موارد مبتلا (و تا حدی انتقال *T. cruzi*) - که قبلاً به جمعیت‌های روستایی فقیر محدود بود - در زمینه‌ی شهرنشینی سریع و مهاجرت از روستاها گسترش یافته است. وجود سابقه‌ی مهاجرت از منطقه‌ی روستایی عامل خطر اصلی در محیط شهری است.

به صورت کلی، بروز و شیوع بیماری شاگاس در دهه‌های اخیر کاهش یافته است و علت آن بهبود شرایط مراقبتی و شرایط اقتصادی - اجتماعی و نیز مداخلات بهداشت عمومی - شامل ابتکار عمل منطقه‌ای برای کنترل ناقل، به‌کارگیری غربالگری سیستمیک فراورده‌های خونی و بهبود تشخیص موارد انتقال مادرزادی - است. چندین کشور به عنوان فاقد انتقال خانگی گزارش شده‌اند و این در نتیجه‌ی کمپین‌های دائمی سمپاشی با سموم حشره‌کش با ماندگاری بالا^۱ است. این پیشرفت با سازگار

شدن ناقل به محیط حومه‌ی شهر، تجدید فعالیت آن در مناطقی که اسپری کردن متوقف شده است، ایجاد مقاومت به حشره‌کش‌های pyrethroid و وجود انتقال پیرامون خانه در حال تهدید است. تعداد گزارش‌های همه‌گیری‌های منطقه‌ای در مناطقی که قبلاً پایدار بودند، در حال افزایش است - مخصوصاً آب‌گیرهای آمازون در معرض خطر هستند.

توزیع بیماری شاگاس اخیراً به کشورهای غیراندمیک گسترش یافته است - در زمینه‌ی افزایش مسافرت جهانی - و موارد بیش‌تری از آمریکای شمالی، اروپای غربی، استرالیا و ژاپن گزارش شده است. موارد ابتلا در ایالات متحده تا ۳۰۰/۰۰۰ مورد است که بیش‌تر در بین مهاجرین از آمریکای مرکزی است. به علاوه، موارد تک‌گیر انتقال یافته توسط ناقل در ایالت‌های جنوبی رخ می‌دهد. اروپای غربی ۱۲۳/۰۰۰-۶۸/۰۰۰ مورد ابتلا دارد و ژاپن و استرالیا چند هزار مورد را گزارش می‌کنند. علی‌رغم غربالگری بانک خون و برخی برنامه‌های طبی خاص، تا امروز، تنها بخش اندکی از موارد ابتلا شناسایی و به خوبی درمان شده‌اند. به نظر می‌رسد آگاهی پایین متخصصان مراقب سلامت و سختی‌های تجربه شده توسط برخی گروه‌ها در دسترسی به مراقبت، عوامل اصلی باشد. جوامع مهاجر در معرض خطر اغلب در معرض عواملی هستند که آنها را از نظر اجتماعی، قانونی یا اقتصادی مستعد می‌کند. به علاوه، درک فرهنگی شاگاس به عنوان بیماری‌ای که ریشه در فقر دارد، می‌تواند سبب یک استیگمای اجتماعی شود که درمان آن را در سطح جامعه دشوار می‌سازد. توریست‌های بین‌المللی سفرکننده به مناطق اندمیک، برخلاف مهاجران، در معرض خطر بسیار پایین برای آلوده شدن قرار دارند، چه با نیش ساس *reduviid* یا دیگر روش‌های و گزارش موارد بیماری شاگاس در مسافران نادر است.

■ پاتولوژی

گونه‌های مختلفی از *T. cruzi* شناخته شده است. این گونه‌ها چرخه‌های انتقال و توزیع جغرافیایی نسبتاً هم‌پوشانی‌کننده دارند اما هیچ مستند مشخصی ارتباط گونه‌های خاص با علائم بالینی مشخص یا تغییر در شدت بیماری را نشان نمی‌دهد. کم بودن درگیری گوارشی در شمال آمازون نشان می‌دهد که عوامل ویژه‌ی انگلی و فاکتورهای ژنتیکی میزبان ممکن است بر روند بیماری تأثیر بگذارند. پاتوژن بیماری شاگاس ناشی از تداخلات

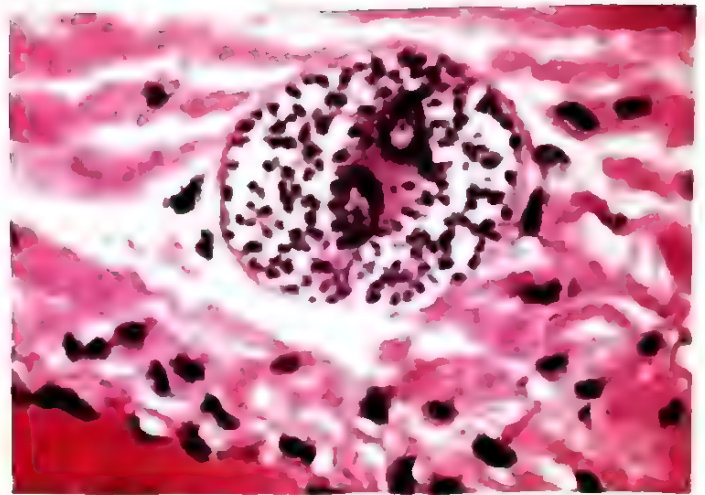
در میوکارد، التهاب مزمن منجر به تخریب سلولی و ایجاد فیبروز منجرشونده به از بین رفتن سگمنتال قابلیت انقباض و اتساع حفره‌ها - با خطر مرتبط آنوریسم آپیکال بطن چپ - می‌شود. هیپوپرفیوژن منطقه‌ای و آسیب بافتی منشأ آریتمی‌های بطنی هستند، در حالی که ضایعات اسکار گذارنده اکثراً بر سیستم هدایتی اثر می‌گذارند. تخریب سلولی اتونوم منجر به دنرواسیون واگال و سمپاتیک می‌شود که اهمیت دقیق بالینی آن باید مشخص شود.

به نظر می‌رسد *T. cruzi* اثر سمی مستقیمی روی سلول‌های گانگلیونی اتونوم داخل جدار سیستم گوارشی داشته باشد. طی زمان، از بین رفتن سلول‌های عصبی روی تون عضله اثر می‌گذارد و منجر به اختلالات حرکتی و در نتیجه اتساع ارگان می‌شود (سندرم مگاویسرا). مری و کولون اول درگیر می‌شوند اما ضایعات ممکن است در کل مجرای گوارشی دیده شوند. ریلکس شدن ناکافی اسفنکتر تحتانی مری سبب علایم آشالازی می‌شود، در حالی که آسیب به کولون در نهایت با یبوست شدید و خطر ولوولوس و اتساع سمی، بیماری هیرشپرونک را تقلید می‌کند.

عوامل کاهش‌دهنده‌ی پاسخ ایمنی سلولی مانند عفونت HIV، درمان‌های سرکوب‌کننده ایمنی بعد از پیوند یا بدخیمی‌های خونی ممکن است تکثیر داخل سلولی آماستیگوت‌ها را افزایش دهد و افزایش پارازیتی (فعال شدن مجدد) ایجاد کند. ضایعات اکثراً در CNS، قلب و پوست ایجاد می‌شوند. خطر فعال شدن مجدد در بین بیماران HIV مثبت، حدود ۲۰٪ در فقدان درمان‌های ضد رتروویروسی است و زمانی رخ می‌دهد که شمارش سلول‌های $CD4^+ T$ به کمتر از $100/\mu l$ می‌رسد. فعال شدن مجدد *T. cruzi* از نظر علایم بالینی نشانگر یک عفونت فرصت‌طلب مشخص‌کننده‌ی ایدز است.

■ علایم بالینی

علایم بالینی عفونت *T. cruzi* بسیار متغیر است. دوره‌ی عفونت به دو فاز تقسیم می‌شود که همراه با ویژگی‌های بالینی، مدت و پیش‌آگهی متفاوت هستند (جدول ۱-۲۲۷). فاز حاد در بیش‌تر افراد ناشناخته و تشخیص داده نشده باقی می‌ماند. در حالی که ۱۰-۵٪ این عفونت‌های اولیه خودبه‌خود و بدون درمان از بین می‌روند، *T. cruzi* در اکثر افراد برای کل زندگی باقی می‌ماند (فاز مزمن)؛ ۶۰-۷۰٪ این افراد هرگز آسیب بافتی واضحی را تجربه نمی‌کنند (شکل نامشخص)، اما ۳۰-۴۰٪ باقی‌مانده به سمت آسیب عضوی قابل تشخیص با شدت متفاوت طی دهه‌ها پیش



شکل ۱-۲۲۷ خوشه‌ای از آماستیگوت‌های تریپانوزوما کروزوی با ارتشاح التهابی در جفت یک نوزاد که به صورت مادرزادی آلوده شده است.

پیچیده بین پاتوژن و پاسخ ایمنی میزبان است. سؤالات بسیاری در مورد اهمیت نسبی این تداخلات شامل نقش مکانیسم‌های خودایمنی پاسخ داده نشده‌اند. پس از نفوذ موضعی تریپوماستیگوت‌ها، انگل‌ها سریعاً وارد جریان خون شده و در کل بدن پخش می‌شوند و گستره‌ی زیادی از سلول‌های هسته‌دار را آلوده کرده و در آنجا به آماستیگوت‌ها تمایز می‌یابند (شکل ۱-۲۲۷). پاسخ ایمنی ذاتی که با موسین‌های انگلی و DNA تحریک می‌شود، منجر به پاسخ آشکار $T\text{-helper}1$ می‌شود. تولید سیتوکاین‌های مختلف پیش‌التهابی و فعال‌سازی لنفوسیت‌های $CD8^+ T$ سبب کاهش پارازیتی به سطح subpatent طی ۴-۸ هفته می‌شود، نقطه‌ای که نشانه‌ی پایان فاز حاد است.

مکانیسم‌های تهاجم ایمنی اجازه‌ی تکثیر دائمی و با شدت پایین آماستیگوت‌ها و رهاسازی آنها به جریان خون با عفونت بعدی احتمالاً همه‌ی انواع سلول‌های هسته‌دار را می‌دهد - به ویژه سلول‌های عضله صاف، قلبی و اسکلتی. مکانیسم‌های فرضی برای تشخیص چگونگی ایجاد کاردیومیوپاتی عبارت هستند از وجود انگل و عدم توانایی میزبان برای downregulate کردن پاسخ ایمنی اولیه که منجر به آسیب با واسطه‌ی سلولی و عدم تعادل پاسخ سلول T کمکی ۱ و ۲ با تولید اضافی سیتوکین‌های پیش‌التهابی می‌شود. مکانیسم‌های ثانویه مثل اختلالات میکروسیرکولاسیون و دیس‌اتونومی ممکن است بر پیشرفت آسیب بافتی مؤثر باشند.

می‌روند (شکل قطعی). این عوارض مزمن عبارت هستند از اختلالات قلبی (۲۰-۳۰٪)، گوارشی (۲۰-۵۰٪)، یا ترکیبی (۱۰-۵۰٪). هیچ پیش‌گویی‌کننده‌ای برای پیشرفت به سمت علایم بالینی در طی فاز مزمن وجود ندارد. در بیماران با کلردیومیوپاتی، بلوک شاخه‌ای باندل معمولاً اولین علامت‌ها بوده و ممکن است سال‌ها هیچ علامتی ایجاد نکند تا این‌که بیماری شدیدتر سیستم هدایتی، آریتمی و اختلال عملکرد بطن چپ رخ دهد. آسیب قلبی پیشرفته پیش‌آگهی بدتری نسبت به دیگر کاردیومیوپاتی‌ها - به ویژه بیماری ایسکمیک قلبی - دارد.

رویکرد به بیمار

بیماری شاگاس (تریپانوزومیازیس آمریکایی)

بیش‌تر از ۹۰٪ عفونت‌ها تشخیص داده نشده باقی می‌مانند و بیماری اغلب مبتلایان دیر هنگام و زمانی تشخیص داده می‌شود که عوارض مزمن ایجاد می‌شود. اکثریت مبتلایان به *T. cruzi* بدون علامت هستند (یعنی در شکل نامشخص فاز مزمن). آگاهی و هوشیاری نسبت به بیماری شاگاس برای پزشکان عمومی و متخصصان دستگاه گوارش، قلب، مغز و اعصاب، زنان، اطفال و بیماری‌های عفونی مهم است. خارج از منطقه‌ی اندمیک، غربالگری بیماری شاگاس باید زمانی انجام شود که هر فردی از آمریکای لاتین علایم مشکوک دارد، شامل اختلالات نوار قلب یا خطر افزایش یافته‌ی (۱) عفونت *T. cruzi* (بیمارس شاگاس در مادر یا هر عضو دیگر خانواده؛ اصلیت در کشور یا منطقه‌ی بسیار اندمیک؛ تاریخچه‌ی انتقال خون غربالگری نشده در آمریکای لاتین)، (۲) انتقال به دیگران (مثلاً با بارداری یا اهدای خون یا عضو)؛ یا (۳) فعال شدن مجدد (سرکوب ایمنی کنونی یا در انتظار سرکوب ایمنی). غربالگری افراد فامیل فرد بیمار احتمالاً موارد دیگری را شناسایی خواهد کرد.

تشخیص و مرحله‌بندی

تأیید تشخیصی استراتژی‌های تشخیصی به مرحله‌ی بالینی وابسته هستند (جدول ۲-۲۲۷). شناسایی انگل‌های در حال گردش با بررسی میکروسکوپی خون با تراکم (مثلاً با روش Strout، میکروهماتوکریت) یا سنجش براساس اسیدنوکلئیک (PCR) بهترین روش تشخیصی در زمان بالابودن سطح پارازیمی است - مثلاً طی فاز حاد، شامل فعال‌سازی مجدد. زمانی که پارازیمی با روش میکروسکوپی غیرقابل تشخیص

می‌شود (نشانگر پایان فاز حاد)، تشخیص به تست‌های ایمونولوژیکی بستگی دارد که IgG ضد *T. cruzi* را شناسایی می‌کنند. شایع‌ترین تکنیک‌ها، الایزای سنتی یا نو ترکیب و بررسی ایمونوفلورسانس هستند. دو تست سرولوژی مثبت با استفاده از تکنیک‌های مختلف و هدف‌گیری آنتی‌ژن‌های مختلف، تشخیص بیماری شاگاس در مرحله‌ی مزمن را تأیید می‌کنند. در صورت وجود نتایج سرولوژیک ناهمخوان، تست سوم سرولوژی لازم است. برخی از تست‌های تشخیصی سریع ایمونوکروماتوگرافیک موجود در ابزار، برای استفاده به عنوان تست‌های غربالگری خط اول، زمانی که تسهیلات آزمایشگاهی به سادگی در دسترس نیست، حساسیت و ویژگی کافی دارند. اگر نتیجه تست تشخیصی سریع مثبت باشد، حداقل یک بررسی سرولوژیک سنتی برای تأیید عفونت، لازم است.

تشخیص عفونت مادرزادی به بررسی طناب نافی و/یا خون محیطی با روش میکروسکوپی یا PCR طی نخستین روزها یا هفته‌های زندگی بستگی دارد. تستی که بعد از ۴ هفته‌ی نوزاد انجام شود بیش‌ترین دقت را دارد: PCR در اوایل زندگی ممکن است به صورت کاذب مثبت شود، احتمالاً به علت انتقال قطعات DNA *T. cruzi* از مادر به نوزاد. اگر نتایج منفی باشند، تست‌های سرولوژیک باید در ۹ ماهگی انجام شوند یعنی زمانی که آنتی‌بادی‌های مادری پاک شده‌اند.

در مرحله‌ی مزمن، حساسیت محدود (۵۰-۸۰٪) PCR، فایده‌ی آن را برای تشخیص اولیه محدود می‌کند؛ به هر حال، PCR می‌تواند اگر نتایج مثبت پس از تکمیل دوره‌ی درمانی حاصل شود، شکست درمان را مسجل کند. در ایالات متحده، CDC تست‌های آزمایشگاهی مرجع فراهم می‌کند (نگاه کنید به اطلاعات تماس در بخش درمان).

مرحله‌بندی بیماری زمانی که عفونت *T. cruzi* تأیید

شود، پزشکان باید حضور عوارض و عوامل همراهی که ممکن است بر روند بیماری تأثیر بگذارند را ارزیابی کنند. ارزیابی اولیه شامل شرح حال کامل قلبی، نورولوژیک و گوارشی و نیز معاینه‌ی بالینی است. ECG با ۱۲ لید و با نوار ۳۰ ثانیه‌ای، یک تست خوب غربالگری برای کاردیومیوپاتی مرتبط با شاگاس است. شایع‌ترین اختلالات عبارت‌اند از: بلوک شاخه باندل راست، بلوک فاسیوکولار قدامی چپ، ضربان بطنی زودرس، اختلالات ریپلاریزاسیون، امواج Q و ولتاژ پایین QRS (شکل ۲-۲۲۷). ECG غیرنرمال یا وجود علایم قلبی نیازمند بررسی

PHASE OR SETTING	CONTEXT	ONSET OF FIRST SYMPTOMS	CLINICAL MANIFESTATIONS	DURATION	PROGNOSIS
Acute (congenital)	<5% risk of maternal transmission to newborn	At birth or weeks after delivery	>90% asymptomatic; rare lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, jaundice, respiratory distress, growth retardation	2-8 weeks	Favorable when infant is born alive; unknown rate of in utero or neonatal death
Acute	Vector-borne transmission; oral transmission (ingestion of contaminated food/drinks); blood product transfusion; tissue/organ transplantation	1-2 weeks after vectorial transmission; may be sooner (days) after oral transmission or later (months) after transfusion/transplantation	>90% asymptomatic or mild febrile illness; local swelling at inoculation site (eyelid [Romaña sign] or skin [chagoma]); polyadenopathy; splenomegaly; myocarditis, hepatitis, and encephalitis more frequent with oral transmission	4-8 weeks	Mortality: 0.1-5% with oral transmission or myocarditis/encephalitis
Chronic (indeterminate form)	Balanced immune response after acute phase subsides	No symptoms	Normal clinical examination and ECG result	Lifelong or until determinate phase	No attributable mortality
Chronic (determinate form)	Predominant inflammatory response (in cardiomyopathy only)	Years to decades after initial infection	Dyspnea, chest pain, palpitation, syncope, sudden death, stroke, dysphagia, regurgitation, constipation, fecaloma, volvulus, peripheral neuropathy	Chronic	5-year mortality: 2-63%, depending on extent of cardiac damage; most important causes of death: cardiac failure and sudden death, followed by stroke
Acute (reactivation)	Severe immunosuppression	Variable	Myocarditis, erythema nodosum, panniculitis, <i>Toxoplasma</i> -like focal brain lesion, meningoencephalitis	Variable	Mortality depends on rapidity of diagnosis and treatment and on underlying conditions

Abbreviation: ECG, electrocardiography.

می‌ماند. هدف درمان وابسته به مرحله‌ی بالینی است؛ اهداف کلی عبارت است از علاج بیمارانی که عفونت اخیر یا فعال‌سازی مجدد دارند، کاهش عوارض جانبی و پیش‌گیری از انتقال در مراحل بالاتر. درمان در مرحله‌ی حاد (شامل موارد مادرزادی) و ابتدای مرحله‌ی مزمن (در بیماران کمتر از ۱۸ سال) مؤثرتر است با میزان علاج ۶۰-۱۰۰٪. کارآیی درمان در شکل نامشخص مرحله‌ی مزمن در بیماران بالای ۱۸ سال مشخص نیست؛ در هر حال، درمان ممکن است مانع ایجاد آسیب قلبی بعدها در زندگی شود و خطر انتقال عمودی را - در صورت مصرف قبل از لقاح - حذف نماید. در بالغین با کاردیومیوپاتی مزمن، بنزنیدازول بر پیشرفت بیماری و خطر مرگ‌ومیر تأثیری ندارد. نه بنزنیدازول و نه نیفور تیموکس روی عوارض گوارشی اثر ندارد. درمان در بارداری و در نارسایی پیشرفته‌ی کبدی یا کلیوی کنترااندیکه است. رژیم‌های ارجح و تحمل دارویی با سن تغییر می‌کند. عوارض جانبی بین بزرگسالان شایع‌تر است که بنابراین در معرض خطر افزایش یافته‌ی قطع زود هنگام درمان هستند (جدول ۳-۲۲۷). از آنجایی که به نظر می‌رسد بنزنیدازول در بزرگسالان بهتر از نیفور تیموکس تحمل می‌شود، داروی خط اول درمان این گروه سنی است. پایش دقیق (مثلاً هفتگی) بالینی و بیولوژیکی طی درمان لازم است. در حالی که درمان معمولاً برای ۶۰ روز توصیه می‌شود، دوره‌ی بهینه مورد

بیش‌تر است. اکوکاردیوگرافی و تست هولتر ۲۴ ساعته، روش‌های ارجح ارزیابی اتساع حفره، آنوریسم آپیکال، اختلال عملکرد بطنی و آریتمی هستند. بسته به نتایج، ارزیابی‌ها را می‌توان با MRI یا مطالعات الکتروفیزیولوژیک پیگیری کرد. در بیمارانی که علائمی مثل دیس‌فازی و یبوست شدید دارند، بررسی‌های معده‌ای و روده‌ای لازم است. ازوفاگرافی با باریوم و انما روش‌های تشخیصی خط اول هستند که می‌توانند با مانومتري مروي همراه شوند. وقتی که قطر کولون پایین‌رونده یا سیگموئید $\leq 6/5$ سانتی‌متر است، تشخیص مگاکولون داده می‌شود.

عوارض همراه، از جمله دیگر عوامل خطر قلبی عروقی، شرایط سرکوب ایمنی و دیگر عفونت‌های مزمن (مثلاً با استرانژیلوئیدس استرکوریالس یا HIV) باید بررسی شوند.

درمان

بیماری شاگاس (تریپانوزومیازیس آمریکایی)

درمان اتیولوژیک

تنها دو دارو، بنزنیدازول و نیفور تیموکس (جدول ۳-۲۲۷) در صورت تجویز ≤ 30 روز روی عفونت *T. cruzi* اثربخشی پایدار داشته‌اند. از آنجایی که این داروها از اوایل دهه‌ی ۱۹۷۰ مورد استفاده قرار گرفته‌اند، سؤالات بسیاری در مورد روش عملکرد و کارایی آنها در مراحل مختلف عفونت باقی

جدول ۲-۲۲۷. رویه‌های تشخیصی انتخابی برای مراحل بالینی عفونت *t. cruzi*

STAGE	TECHNIQUE OF CHOICE	SAMPLE	DIAGNOSTIC CRITERIA
Acute	Microscopy after concentration, PCR	Peripheral blood, cerebrospinal or other body fluids	Positivity in one test
Acute (early congenital during first 9 months of life)	Microscopy after concentration, PCR	Cord or peripheral blood	Positivity in one test
Chronic (indeterminate and determinate forms)	Serology	Peripheral blood	Positivity in two tests with different techniques and antigens
Reactivation	Microscopy after concentration, PCR	Peripheral blood, cerebrospinal or other body fluids	Positivity with evidence of increasing parasitemia on serial samples or extremely high parasite load

Abbreviation: PCR, polymerase chain reaction.

اتیولوژی‌ها است. با توجه به خطر بالای مرگ ناگهانی، آغاز زودهنگام درمان با آمیودارون یا استفاده از دفیبریلاتور کاردیوورتر باید در صورت وجود اختلالات الکتروفیزیولوژیک پاتولوژیک در نظر گرفته شود. برای پیش‌گیری اولیه و ثانویه از حوادث کاردیوآمبولیک در صورت وجود ترومبوز اینترامورال یا آنوریسم آپیکال، توصیه به استفاده از ضد انعقاد می‌شود. کنترل شدید دیگر عوامل خطر قلبی عروقی لازم است. کاردیومیوپاتی شاگاس یک اندیکاسیون قوی برای پیوند قلب در آمریکای لاتین است؛ برخی شواهد نشان می‌دهند که نتایج بهتر از کاردیومیوپاتی‌هایی با دیگر علل هستند. با توجه به خطر بالای فعال‌سازی مجدد، سرکوب ایمنی بعد از پیوند نیازمند پایش دقیق است.

درمان اختلال حرکت گوارشی شامل مشاوره‌ی تغذیه و غذاهای پرفیبر و هیدراسیون، خوردن وعده‌های غذایی کوچک و مکرر است. داروهای شل‌کننده‌ی اسفنکتر تحتانی مری (مثل نیفدپین یا ایزوسورباید دی‌نیترات قبل از غذاها)، دیلاتاسیون بالون پنوماتیک یا میوتومی لاپاراسکوپیک علایم گوارشی فوقانی را در مراحل اولیه بهبود می‌بخشد. استفاده از سم بوتولینوم مؤثر است اما نیازمند تزریقات مکرر است. مسهل‌ها و انماها یبوست مزمن را در بیش‌تر بیماران بهبود می‌بخشد. جراحی در بیمارانی با علایم ناراحت‌کننده که مقاوم به درمان دارویی هستند، اندیکاسیون دارد.

پیگیری بالینی

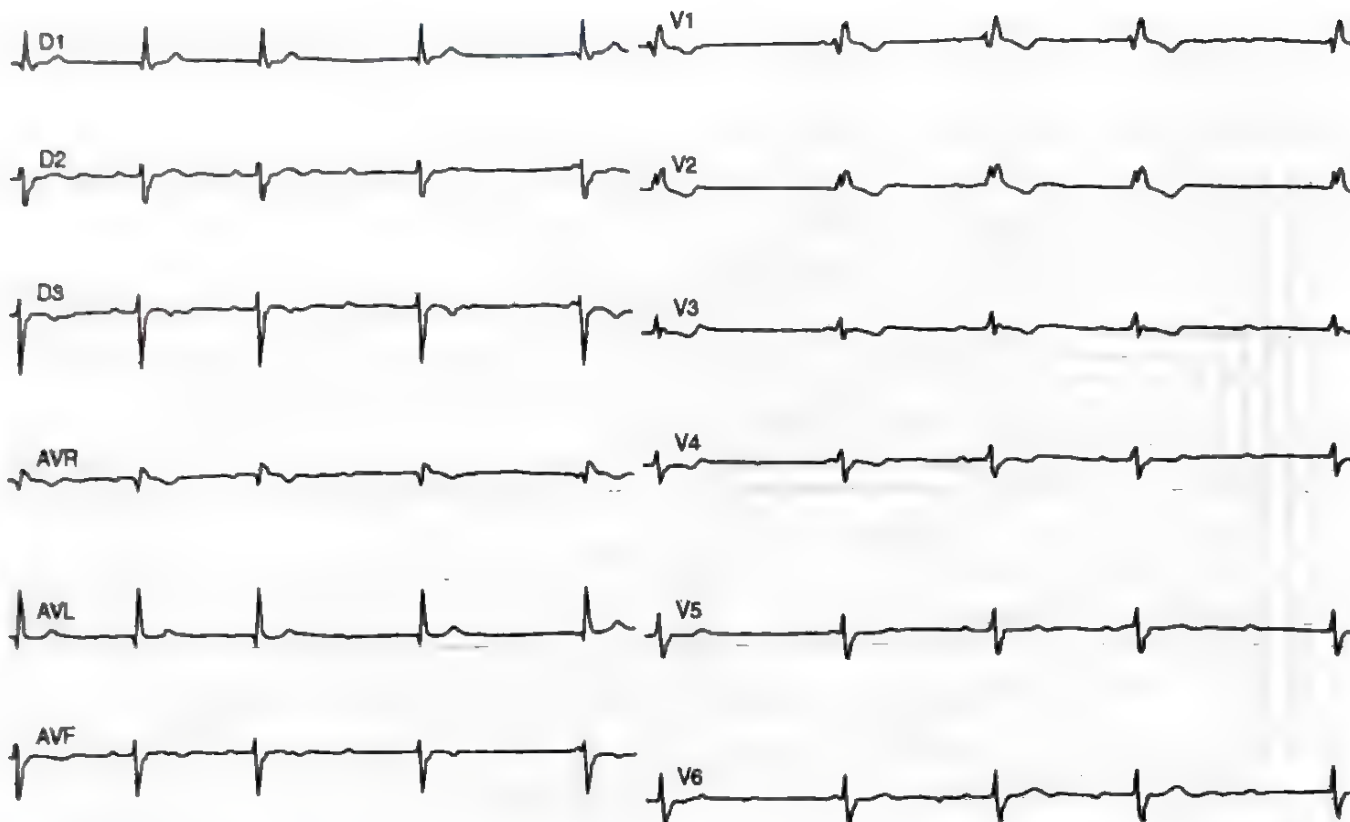
تعریف علاج بهینه پس از درمان چالش‌برانگیز بوده و موضوع مهمی برای تحقیق است. در حالی که جستجوی بیومارکرها (از جمله از طریق پروتئومیکس) برای شناسایی شاخصه‌های اولیه‌ی پاسخ درمانی کمک‌کننده است، پیگیری سرولوژیک اساس پایش پس از درمان در فاز حاد باقی مانده است. در مرحله‌ی مزمن، هیچ تستی با ارزش ثابت شده برای مستند کردن پاسخ وجود ندارد. زمان مورد نیاز برای تبدیل سرمی منفی پس از درمان به طول عفونت بستگی دارد. وقتی عفونت در فاز حاد (شامل موارد مادرزادی) درمان شود، وقفه کوتاه است (معمولاً ماه‌ها گاهی اوقات تا ۲ سال) گاهی اوقات تا ۲ سال. در مقابل، در بزرگسالانی که در کودکی آلوده شده‌اند دهه‌ها زمان لازم است. نتیجه‌ی مثبت PCR پس از درمان نشان‌دهنده‌ی شکست درمان است،

اختلاف نظر است و تمایل به دوره‌های کوتاه‌تر وجود دارد. درمان باید برای تمام بچه‌ها، زنان سن باروری، بیماران مرحله‌ی حاد بیماری و بیمارانی با فعال‌سازی مجدد انجام شود. با توجه به عدم اطمینان در مورد تأثیر درمان، تصمیم درمان بیماران < ۱۸ سال که شکل نامشخص مرحله‌ی مزمن را دارند، باید به صورت فردی و پس از بیان مزایا و معایب برای بیمار گرفته شود. تست بارداری منفی قبل از آغاز درمان ضروری است زیرا اثبات نشده که داروهای توصیه شده در بارداری امن هستند. کارآیی درمان خط دوم (مثلاً نیفورتیموکس پس از شکست با بنزنیدازول) تا امروز ارزیابی نشده است.

کارایی محدود رژیم‌های کنونی و درک اینکه انگل‌های زنده، محرک روندهای ایمونوپاتولوژیک هستند، سبب علاقه‌مندی به رویکردهای درمانی جدید شده است. این رویکردها شامل افزودن مداخلات ایمونومدولاتوری به درمان ضد انگلی و استفاده از ترکیبات داروهای ضد انگلی است. داروها را می‌توان از طریق CDC به دست آورد (خط درخواست‌های عمومی بیماری‌های انگلی [۴۷۴۵-۴۰۴-۷۱۸-۴۷۴۵] یا parasites@cdc.gov) یا خدمات دارویی CDC (۴۰۴-۶۳۹-۳۶۷۰) یا مرکز امور فوری (۷۷۰-۴۸۸-۷۱۰۰). در سال ۲۰۱۷، بنزنیدازول توسط FDA ایالات متحده برای درمان کودکان ۱۲-۲ ساله تأیید شد.

درمان غیر اتیولوژیک

درمان کاردیومیوپاتی شاگاس عموماً مانند گایدلاین‌های نارسایی قلبی، اختلالات هدایتی یا آریتمی بطنی با دیگر



شکل ۲-۲۲۷. الکتروکاردیوگرام یک بیمار ۴۳ ساله برادی کاردی را با بلوک دهلیزی بطنی درجه بالا نشان می‌دهد.

جدول ۳-۲۲۷. رژیم درمانی شاگاس و واکنش‌های سوء به بنزنیدازول و نیفور تیمکوس

DRUG	REGIMEN	DURATION	ADVERSE EVENTS IN ADULTS (FREQUENCY)	PREMATURE DISCONTINUATION (RATE)
Benznidazole	Age <12 years: 5–7.5 mg/kg per day in 2 doses Age >12 years: 5 mg/kg per day in 2 doses	30–60 days	Allergic dermatitis (29–50%), anorexia and weight loss (5–40%), paresthesia (0–30%), peripheral neuropathy (0–30%), nausea and vomiting (0–5%), leukopenia and thrombocytopenia (<1%)	7–20%
Nifurtimox	Age <10 years: 15–20 mg/kg per day in 3 or 4 doses Age 11–16 years: 12.5–15 mg/kg per day in 3 or 4 doses Age >16 years: 8–10 mg/kg per day in 3 or 4 doses	60–90 days	Anorexia and weight loss (50–81%), nausea and vomiting (15–50%), abdominal discomfort (12–40%), headaches (13–70%), dizziness and vertigo (12–33%), anxiety and depression (10–49%), insomnia (10–54%), myalgia (13–30%), peripheral neuropathy (2–5%), memory loss (8–14%), leukopenia (<1%)	6–44%

Source: From C. Bern: Chagas' Disease. N Engl J Med 373:456, 2015. Copyright © 2015 Massachusetts Medical Society. Reprinted with permission from Massachusetts Medical Society.

■ پیش‌گیری

در فقدان واکسن، کارهای پیش‌گیری - اولیه (پیش‌گیری از انتقال *T. cruzi*)، ثانویه (جلوگیری از عوارض) و ثالثیه (کاهش مرگ‌ومیر و عوارض) - لازم هستند. غربالگری اهداکنندگان خون مناطق اندمیک و کشورهایی که گروه‌های پرخطر به آن مهاجرت می‌کنند در حال انجام است و غربالگری را باید به اهدای عضو هم تعمیم داد. کنترل ناقل - وقتی در دوره‌های طولانی حفظ شود - یک استراتژی مؤثر و هزینه‌اثر بخش برای کنترل انتقال داخل خانه است. پشه‌بندهای آغشته به حشره‌کش (که برای مالاریا هم استفاده می‌شود) حفاظت فردی در برابر

اما نتیجه‌ی منفی را به علت حساسیت پایین PCR در فاز مزمن نمی‌توان تفسیر کرد. بنابراین وضعیت بیماران با نتایج منفی PCR اما سرولوژی مثبت دائمی، نامشخص است اما این بیماران باید تا زمانی که تست‌های سرولوژیک نتایج مثبت نشان می‌دهند، بالقوه عفونی در نظر گرفته شوند. تمام بیماران، چه درمان شده باشند و چه نشده باشند، باید به صورت منظم پایش شوند. ارزیابی پایهای سالانه شامل گرفتن شرح حال برای شناسایی علایم جدید، معاینه‌ی بالینی و نوار قلب با ۱۲ لید است.

پاتوزنیکی هستند که بر انسان‌ها اثر می‌گذارند؛ ویژگی‌های اپیدمیولوژیک و بالینی آنها بسیار متفاوت است.

■ اپیدمیولوژی

گستره‌ی جغرافیایی HAT محدود به صحرای بزرگ آفریقا همراه با توزیع ناقل آن، پشه تسه تسه (گونه‌های *Glossina*، شکل ۳-۲۲۷) است. HAT در پی *T.b.gambiense* در ۲۴ کشور آفریقای غربی و مرکزی اندمیک است. بین ۱۹۹۹ و ۲۰۱۸، تعداد موارد گزارش شده تا ۹۷٪ کاهش یافت (از ۳۷/۸۶۲ به ۹۵۳). علت این امر، کنترل موفق براساس غربالگری نظام‌مند جمعیت‌های در معرض خطر، تأیید تشخیص و درمان افراد مبتلا بود. در همین بازه‌ی زمانی، تعداد موارد گزارش شده‌ی HAT در پی *T.b.rhodesiense* تا ۹۶٪ (از ۶۱۹ به ۲۴) در ۱۰ کشور شرق و جنوب شرقی آفریقا که بیماری در آنها اندمیک بود، کاهش یافت. با این حال نسبت موارد گزارش شده به گزارش نشده در مورد بیماری ایجاد شده توسط هر دو گونه نامشخص باقی مانده است. در ۲۰۱۸، بیش‌تر موارد HAT ناشی از *T.b.gambiense* از جمهوری دموکراتیک کنگو (۶۹٪) گزارش شد در حالی ملاوی و اوگاندا بیش‌تر موارد ایجاد شده توسط *T.b.rhodesiense* را گزارش کردند (به ترتیب ۶۳٪ و ۱۷٪). توزیع جغرافیایی این دو انگل هم‌پوشانی ندارد اما این دو گونه در مناطق جغرافیایی مجزای اوگاندا وجود دارند. نقشه‌ی راه برای حذف HAT به عنوان یک مشکل سلامتی عمومی توسط سازمان بهداشت جهانی تا سال ۲۰۲۰ طرح‌ریزی شده است؛ دو شاخص اولیه عبارتند از: تعداد موارد سالانه گزارش شده (هدف: کمتر از ۲۰۰۰؛ از ۲۰۱۸ به این هدف رسیده‌اند) و نواحی در خطر با گزارش ≥ 1 مورد به ازای ۱۰۰۰۰ نفر در سال (هدف: کاهش ۹۰٪ تا ۲۰۱۶-۲۰۲۰ در مقایسه با مقدار پایه ۲۰۰۴-۲۰۰۰). هدف بعدی تنظیم شده توسط WHO، حذف جهانی انتقال تا ۲۰۳۰ می‌باشد.

انسان‌ها مخزن اصلی یا تنها مخزن *T.b.gambiense* هستند. موارد نادر انتقال عمودی (داخل رحمی) یا از طریق انتقال خون گزارش شده است اما تقریباً تمام بیماران با گزش پشه‌ی تسه تسه در کارهای روزمره کنار رودخانه‌ها - که پشه‌ها زندگی و تولیدمثل می‌کنند - آلوده شده‌اند. در مقابل *T.b.rhodesiense* باعث ایجاد زئونوزیس در انواع حیوانات وحشی و خانگی می‌شود (به ترتیب مثل بز کوهی و گاوها) که به

نیش ساس *reduviid* فراهم می‌آورند. غربالگری زنان سن باروری و زنان باردار مهاجر از آمریکای لاتین در اسپانیا بسیار هزینه‌ی اثربخش بوده است، گرچه هزینه‌ی هر مورد تشخیص داده شده بسته به شیوع عفونت در جمعیت هدف متغیر است. تشخیص زودرس موارد با غربالگری فعال و پاسیو جمعیت در معرض خطر همراه با دیدی به درمان، ممکن است خطر عوارض و انتقال ثانویه به ویژه انتقال مادرزادی را کاهش دهد. در نهایت، شناسایی و درمان عوارض قلبی و پیش‌گیری از حوادث کاردیوآمبولیک در مراحل اولیه، روی سیر بیماری تأثیر مثبت دارد.

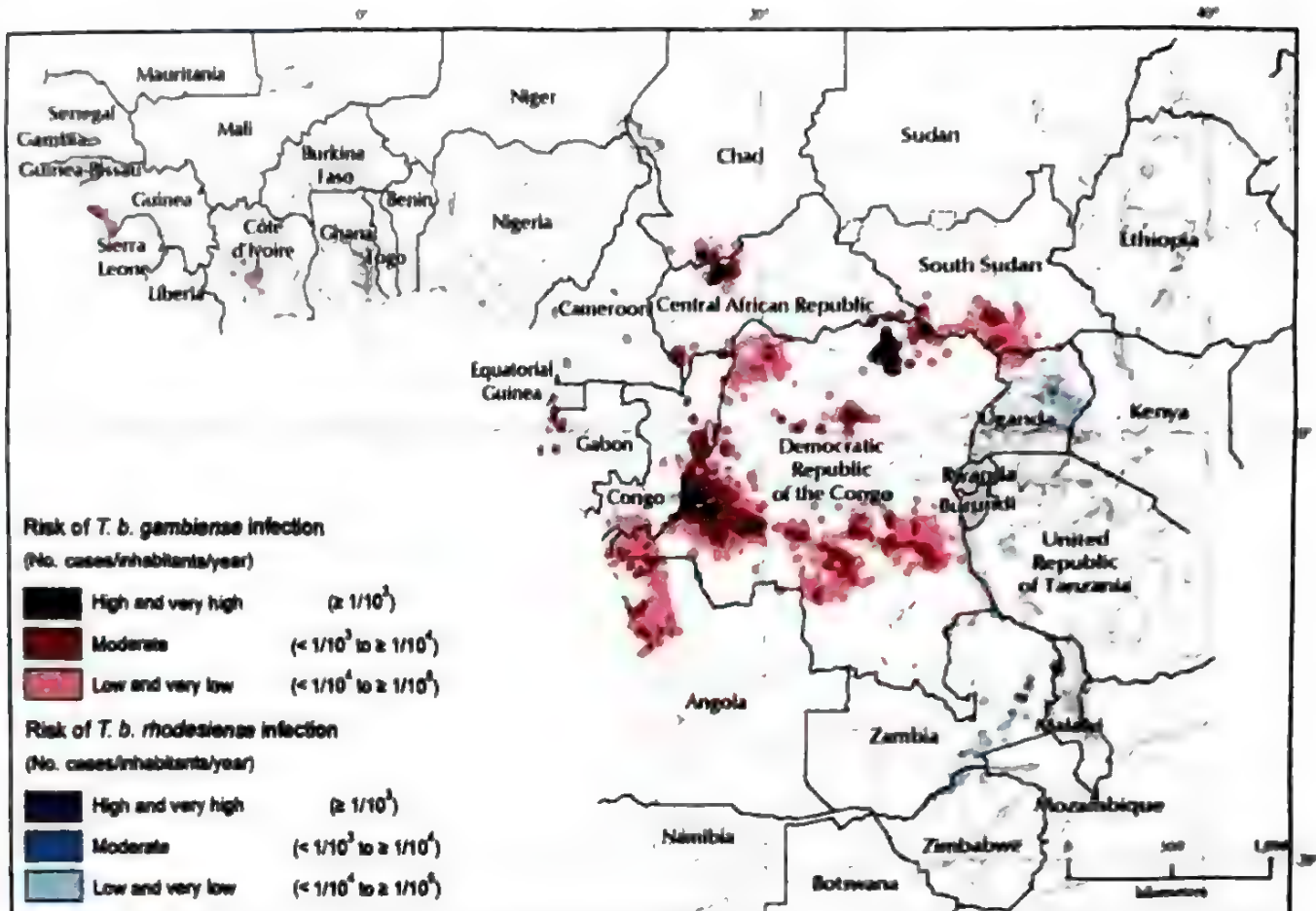
■ ملاحظات جهانی

بیماری شاگاس با گستره‌ی جغرافیایی خود یک مسئله‌ی سلامت جهانی شده است که به صورتی مشخص افراد مستعد در چهار قاره را آلوده می‌کند. تاکنون، مانند دیگر بیماری‌های گرمسیری نادیده گرفته شده، این موارد پیشرفت بر علیه شاگاس را محدود می‌کنند: فقدان تحقیق و توسعه و فقدان تعهد اقتصادی و سیاسی. برای مثال، تولید و ثبت داروهای موجود و دسترسی به آنها هنوز در بسیاری کشورها - شامل ایالات متحده - مشکل‌ساز است. تحقیق و توسعه‌ی داروهای جدید با فقدان کمک‌های مالی محدود می‌شود. آینده‌ی بیماری شاگاس احتمالاً تحت تأثیر پدیده‌های جهانی است. تغییرات آب و هوایی، پیر شدن جمعیت، افزایش شیوع عوارض غیرواگیردار (مثل دیابت و هیپرتانسیون) - در کشورهای با درآمد پایین و متوسط - و افزایش استفاده از داروهای سرکوب‌کننده‌ی سیستم ایمنی احتمالاً بر اپیدمیولوژی، سیر بالینی و بار بیماری شاگاس تأثیر می‌گذارد. برای مدیریت این چالش‌ها، لازم است مداخلات سیاسی، بهداشت عمومی و بالینی در مناطقی با شیوع بالا یا مخفی (مثلاً در منطقه‌ی Chaco آرژانتین، بولیوی و پاراگوئه و در مکزیک، اروپای غربی و ایالات متحده، به ترتیب) بهبود یابد.

تربیانوز و میازیس انسانی آفریقایی (بیماری خواب)

■ تعریف

HAT^۱ یک بیماری تهدیدکننده‌ی حیات است که توسط عفونت با انگل‌های تک‌یاخته‌ای خارج سلولی منتقل‌شونده از راه پشه تسه‌تسه در صحرای بزرگ آفریقا ایجاد می‌شوند. *T.b.gambiense* و *T.b.rhodesiense* دو زیرگونه‌ی



شکل ۳-۲۲۷ مناطق در معرض خطر برای تریپانوزومیازیس آفریقایی انسانی، ۲۰۱۸-۲۰۱۰.

در مقابل گونه‌های تریپانوزوم دام‌ها می‌شوند ولی این عمل را به قیمت افزایش احتمال بیماری مزمن کلیوی انجام می‌دهند. پروتئین مرتبط با مقاومت در سرم، مسئول مقاومت در *T.b.rhodesiense* است در حالی که مکانیسم‌های دیگر - به ویژه درگیرکننده‌ی ژن گلیکوپروتئین ویژه‌ی *T.b.gambiense* (TgsGp) - توسط *T.b.gambiense* مورد استفاده قرار می‌گیرند. تریپانوزوم‌ها با گزش تسه تسه به انسان منتقل می‌شوند، تکثیر شده و باعث القای واکنش التهابی موضعی می‌شوند که گاهی اوقات از نظر بالینی به صورت یک شانکر تظاهر می‌کند. سپس تریپانوزوم‌ها به درون سیستم خونی لنفی منتشر شده، و گره‌های لنفی بعد از ارتشاح سلول‌های تک هسته‌ای و لنفوسیت‌ها، بزرگ می‌شوند. میزان بزرگی کبد و طحال معمولاً خفیف تا متوسط بوده و ارتشاح سلول‌های تک هسته‌ای یک ویژگی غالب است. تریپانوزوم‌ها در خون تکثیر می‌شوند، اما حضور و تراکم آنها متفاوت است. این تفاوت‌ها عمدتاً به علت

عنوان مخزن عمل می‌کنند. انسان‌ها با *T.b.rhodesiense* از طریق گزش تسه تسه در مناطق جنگلی ساوانا آلوده می‌شوند. جمع‌کنندگان عسل، محیط‌بانان پارک‌بازی^۱، شکارچیان و جمع‌آورندگان هیزم به ویژه در خطر هستند. موارد HAT وارد شده گهگاه در بین مهاجران آفریقایی و دیگر مسافران دیده می‌شود. در حالی که مسافران با اقامت درازمدت (بیش‌تر از ۳۰ روز) در معرض خطر افزایش یافته‌ی HAT از طریق *T.b.gambiense* هستند، بیش‌تر موارد HAT وارد شده ناشی از *T.b.rhodesiense* در مسافران کوتاه‌مدت و عموماً پس از رفتن به پارک بازی رخ می‌دهد.

■ پاتولوژی و پاتوژنز

برخلاف دیگر گونه‌های تریپانوزوم، *T.b.rhodesiense* و *T.b.gambiense* می‌توانند انسان‌ها را آلوده کنند، زیرا در مقابل عوامل لیتیک در سرم انسانی - به اسم آپولیپوپروتئین L-1 (ApoL1) - مقاومت می‌کنند. واریانت‌های APOL1 انسانی در افراد با تبار آفریقایی شایع هستند، که باعث محافظت

آخرین مواجهه سال‌ها قبل اتفاق افتاده باشد. زمانی باید به HAT ناشی از *T.b.rhodesiense* شک کرد که بیماری تبادار حاد و مواجهه اخیر با پشه‌ی تسه تسه در یک کشور شرق آفریقا وجود دارد مخصوصاً اگر تست‌های تشخیصی مالاریا منفی هستند.

■ علایم بالینی

علایم بالینی HAT ناشی از *T.b.gambiense* و *T.b.rhodesiense* معمولاً متفاوت است. بیماری در مورد *T.b.gambiense* به آرامی ایجاد شده و دوره‌ی انکوباسیون طولانی (ماه‌ها تا سال‌ها) و روند طولانی دارد. در مقابل، بیماری HAT ناشی از *T.b.rhodesiense* بیماری حاد تبادار با دوره‌ی انکوباسیون کوتاه (کمتر از سه هفته) و با روند کوتاه‌تر (هفته‌ها تا ماه‌ها) است. برای این طرح کلاسیک استثناءهایی وجود دارد. اشکال حاد ناشی از *T.b.gambiense* HAT به ویژه در میان مسافران گزارش شده است و اشکال مزمن ناشی از HAT *T.b.rhodesiense* در ناحیه‌ی جنوبی توزیع جغرافیایی آن (زامبیا و ملاوی) رخ داده است. موارد مقاوم به تریپانوم (یعنی عفونت‌های مرحله اول خودبخود برطرف شونده) و تریپانوتولرانس (یعنی وجود طولانی‌مدت انگل‌ها مثلاً در پوست) بدون علایم بالینی بیماری برای *T.b.gambiense* گزارش شده است. به نظر نمی‌رسد که عفونت هم‌زمان HIV افراد را در معرض خطر افزایش‌یافته‌ی HAT قرار دهد، و تأثیر ویروس بر تظاهرات بالینی HAT مشخص نیست.

T.b.gambiense ظهور شانکر تریپانوزومی در نسبت زیادی از مسافران گزارش شده است اما در بیمارانی که در مناطق اندمیک زندگی می‌کنند ندرتاً رخ می‌دهد. در مناطق اندمیک ندول خارش‌دار، دردناک و غیرچرکی، به راحتی با گزش بندپای دیگری اشتباه گرفته می‌شود. شانکر خودبه‌خود طی ۳-۱ هفته ناپدید می‌شود.

علایم سیستمیک بیماران پس از یک دوره‌ی انکوباسیون بدون علامت که معمولاً هفته‌ها یا ماه‌ها - اما گهگاه سال‌ها - طول می‌کشد، با این علایم مراجعه می‌کنند: تب نامنظم و تخفیف یابنده که گاهی همراه با خستگی، کوفتگی و میالژی است. تب در بین مسافران شایع‌تر از بومیان است اما فقدان تب اصلاً بیماری را رد نمی‌کند. راش حلقوی یا با حاشیه‌ی موجی شکل - که

روند سیکلیک تهاجم به ایمنی است که به واسطه‌ی آن تعداد انگل‌ها با پاسخ ایمنی میزبان - تا زمان ظهور مجدد انگل‌های کوچک که گلیکوپروتئین سطحی با نوع دیگری را بیان می‌کنند که سیستم ایمنی موقتاً نسبت به آن کور است - کاهش می‌یابد. هر ژنوم تریپانوزوم حدود ۱۰۰۰ گونه گلیکوپروتئین سطحی را کد می‌کند که انگل‌ها می‌توانند از نظر ژنتیکی از آن نظر متفاوت باشند. هم‌چنین تریپانوزوم‌ها در بافت‌های خارج عروقی طی مرحله‌ی نخست بیماری تکثیر می‌شوند. ممکن است پوست، عضله‌ی اسکلتی، غشاهای سروزی (پری‌توتن، پلور و پریکارد) و قلب با ارتشاح بینابینی سلول‌های تک‌هسته‌ای و واسکولیت آشکار در بررسی میکروسکوپی درگیر شوند. میوکاردیت و پریکاردیت با دژنراسیون میوکاردیال و خون‌ریزی بینابینی ویژگی‌های رایج عفونت *T.b.rhodesiense* هستند.

تهاجم به CNS، هفته‌ها تا ماه‌ها (*T.b.rhodesiense*) یا ماه‌ها تا سال‌ها (*T.b.gambiense*) پس از عفونت اولیه رخ می‌دهد. این تهاجم به مرحله‌ی دوم HAT مربوط است که با وجود تریپانوزوم‌ها یا سلول‌های تک‌هسته‌ای در CSF مشخص می‌شود. عمدتاً ماده‌ی سفید درگیر می‌شود - با تکثیر پری‌واسکولار آستروسیت‌ها، سلول‌های میکروگلیال و سلول‌های Mott (Morular) که حاوی IgM در واکوئل‌های داخل سلولی هستند. جایگاه ضایعات ماده‌ی سفید در مغز با ویژگی‌های بالینی نورولوژیک اصلی مرتبط است. قشر مغز و نورون‌ها تا مراحل انتهایی بیماری حفظ می‌شوند. از آنجایی که ضایعات التهابی برگشت‌پذیر بیش‌تر از تخریب غیرقابل برگشت بافت‌ها است، همه یا قسمتی از علایم عصبی روانی و نشانه‌ها در حین یا پس از درمان HAT مرحله‌ی دوم بهبود می‌یابند.

رویکرد به بیمار

تریپانوزومیازیس آفریقایی انسانی

HAT معمولاً در صورت عدم درمان کشنده است. بنابراین، تشخیص زودهنگام ضروری است؛ پزشکان باید وقتی که بیمار به مناطق زیر صحرای آفریقا مسافرت کرده یا آنجا زندگی کرده است HAT را در تشخیص افتراقی چند سندرم بالینی قرار دهند. گرفتن تاریخچه‌ی دقیق سفر اخیر و قبل‌تر برای تشخیص بسیار ضروری است. مخصوصاً باید در بیمارانی با تب یا سردرد پایدار و منقطع، اختلالات عصبی روانی پیش‌رونده و علایم بیولوژیک التهاب سیستمیک، HAT ناشی از *T.b.gambiense* را در نظر گرفت حتی اگر

مانند) نیز گزارش شده است. اختلال ذهنی یک ویژگی کلیدی HAT است و به راحتی ممکن است به اشتباه به عنوان بیماری اولیه‌ی روانی تشخیص داده شود. علایم شایع عبارتند از رفتار ضد اجتماعی یا خشن، اختلالات خلقی (مثل تحریک‌پذیری، بی‌تفاوتی)، آپاتی یا بیش‌فعالی، دپرسیون یا سایکوز (مثل توهم، هذیان). در مرحله‌ی انتهایی بیماری، کاهش هوشیاری، دمانس و گاهی تشنج وجود دارد که منجر به کما، زخم بستر، پنومونی آسپیراسیون یا دیگر عفونت‌های باکتریال و در نهایت مرگ می‌شود.

T.b.rhodesiense علایم بالینی HAT ناشی از **T.b.rhodesiense** می‌تواند شبیه به **T.b.gambiense** در مناطقی باشد (مثل زامبیا، ملاوی) که به صورتی مشخص ژنوتیپ‌های انگلی خاص و عوامل میزبانی ویژه‌ای دارند. شکل حاد تبیک با دوره‌ی انکوباسیون کمتر از ۳ هفته در قسمت شمالی منطقه‌ی توزیع بیماری (مثل تانزانیا، اوگاندا) و در مسافران رخ می‌دهد. شانکر اولیه‌ی تریپانوزومی از نظر بالینی شبیه **T.b.gambiense** HAT است، اما شایع‌تر است - به‌ویژه در بین مسافران.

ویژگی‌های سیستمیک تب ممکن است بالا باشد و در مرحله‌ی اول و دوم رخ می‌دهد - اغلب در همراهی با سردرد و میالژی و آرترالژی گسترده. خارش و ادم صورت و پاها ممکن است وجود داشته باشد. در هر دو مرحله‌ی بیماری با نسبت متغیر، لنفادنوپاتی گزارش شده و عمدتاً مناطق ساب‌مندیولار، آگزیلاری و اینگوئینال را درگیر می‌کند. بزرگی خفیف تا متوسط کبد و طحال در تعداد کمی از بیماران مستند شده است. به نظر می‌رسد میوکاردیت و پریکاردیت بر سیر بالینی و نتیجه‌ی بیماری تأثیر داشته باشد - گرچه علایم بالینی نارسایی قلبی یا آریتمی یافته‌های رایجی در سری‌های موردی بزرگ نبوده است. در مقابل، اختلالات هدایتی با درجات متفاوتی از بلوک دهلیزی بطنی در مسافران گزارش شده است. ویژگی‌های شبیه سپسیس با انعقاد داخل عروقی منتشر و نارسایی چند ارگان در مرحله‌ی انتهایی ممکن است رخ دهد.

ویژگی‌های عصبی روانی علایم عصبی روانی در HAT ناشی از **T.b.rhodesiense** با فرکانس متغیری گزارش شده است اما به صورت کلی شبیه چیزی است که برای **T.b.gambiense** HAT در بالا گفته شد. استثنای مهم در بیماری

عموماً trypanids خوانده می‌شود - ممکن است روی تنه و قسمت‌های پروگزیمال اندام‌ها بروز کند. تشخیص تریپانید روی پوست تیره تقریباً غیرممکن است و تنها در نژاد سفیدپوست گزارش شده است. خارش یک علامت شایع اما غیراختصاصی است که تا نیمی از بیماران را در مرحله‌ی دوم درگیر می‌کند. ادم بدون درد صورت و اندام‌ها معمولاً در مرحله‌ی اول رخ می‌دهد. غدد لنفاوی بزرگ - علامت کلاسیک HAT - در ۸۵-۳۸٪ بیماران در هر دو مرحله‌ی بیماری دیده می‌شود. لمس گردن در بیماران مشکوک به HAT ضروری است. اغلب گروه گردنی جانبی خلقی (علامت winterbottom) و گروه سوپراکلاویکولار درگیر می‌شوند. غدد لنفاوی متحرک و بدون درد هستند، در ابتدا نرم بوده و سپس سفت‌تر می‌شود. نسبت متغیری از بیماران با بزرگی خفیف تا متوسط کبد و طحال مراجعه می‌کنند. علایم میوکاردیت و پریکاردیت اغلب با نوار قلب و اکوکاردیوگرافی تشخیص داده می‌شود اما از نظر بالینی معمولاً علامتی ندارد. علایم HAT ممکن است کم‌کاری تیروئید یا نارسایی آدرنال را تقلید کند اما تست‌های عملکرد تیروئید و آدرنال نرمال هستند. کاهش میل جنسی، ناباروری و آمنوره همراه با کاهش تستوسترون و استرادیول در بیماران مرحله‌ی دوم شایع بوده و به احتمال زیاد در اثر اختلال عملکرد محور هیپوتالاموس - هیپوفیز رخ می‌دهد.

ویژگی‌های عصبی روانی اغلب بیماران در مرحله‌ی دوم بیماری علایم اختصاصی عصبی روانی ندارند یا تنها به صورت خفیف دارند که در صورت گسترش، در انتهای روند بیماری رخ می‌دهد. در مقابل، برخی ویژگی‌های غیراختصاصی مثل سردرد و تغییرات خلقی و رفتاری در هر دو مرحله‌ی بیماری وجود دارند اما در مرحله‌ی دوم دائمی‌تر و شدیدتر می‌شوند. همان‌گونه که قبلاً گفته شد، به HAT عموماً بیماری خواب گفته می‌شود - به علت اختلالات مختلف چرخه‌ی خواب (بی‌خوابی شبانه، خواب‌آلودگی طی روز) که در مرحله‌ی دوم شدیدتر هستند. عدم تنظیم چرخه‌ی خواب و بیداری روزانه و تکه تکه شدن فرم خواب مشخصه‌ی بیماری هستند. علایم نورولوژیک مختلفی - با توجه به منطقه‌ای از مغز که درگیر شده است - می‌تواند رخ دهد، شامل اختلالات مربوط به پیرامیدال (مثل ضعف حرکتی، موارد نادر همی‌پلژی)، اکستراپیرامیدال (رژیدیتی، پاراتونی) و مخچه‌ای (آتاکسی، راه‌رفتن غیرطبیعی). تومور ظریف، میوکلونوس در حال استراحت، حرکات غیرنرمال (آتوئید یا گره

T.b.rhodesiense پیشرفت سریع‌تر به سمت کما و مرگ است.

■ تشخیص

ویژگی‌های بالینی و زیستی HAT ناشی از T.b.gambiense و T.b.rhodesiense - آنمی، ترومبوسیتوپنی، افزایش CRP و IgM - به اندازه‌ی کافی اختصاصی نیستند و رژیم‌های دارویی کنونی به اندازه‌ی کافی کاربردی نیستند که بتوان درمان را تنها براساس شک شروع کرد. بنابراین تأیید تشخیص در همه‌ی بیماران الزامی است.

T.b.gambiense تشخیص HAT ناشی از این انگل، براساس یک رویکرد سه قدمه است: غربالگری، تأیید تشخیص و مرحله‌بندی.

غربالگری روش‌های ایمنولوژیک (سرولوژیک) ابزار غربالگری ارجح هستند. تست CATT^۱ در بیش‌تر مناطق اندمیک برای دهه‌ها استفاده شده است. reagent تست شامل تریپانوزوم‌های رنگ‌آمیزی شده freeze-dried با انواع انتخابی آنتی‌ژن متغیر است. اگر آنتی‌بادی‌های خاص در سرم یا خون بیمار وجود داشته باشند، آگلوتیناسیون با چشم غیرمسلح قابل دیدن است. حساسیت CATT روی خون یا سرم غیررقیق شده ۹۰-۹۹٪ (در بیش‌تر مطالعات) است، با تفاوت منطقه‌ای؛ ویژگی آن ۸۴-۹۹٪ است. CATT و تجهیزات همراه (مثل روتاتور) توسط مؤسسه‌ی پزشکی گرمسیری در Antwerp بلژیک ساخته و توزیع می‌شود اما خارج از مناطق اندمیک به صورتی گسترده در دسترس نیست. در سال‌های اخیر، تست‌های جریان جانبی تولید و تجاری‌سازی شده‌اند، اول براساس همه‌ی انگل‌ها و سپس آنتی‌ژن‌های نوترکیب. عملکرد تشخیصی آنها مشابه CATT به نظر می‌رسد. اشکال تستی سرولوژیک دیگر (الایزا، ایمنووفلورسانس، هم‌آگلوتیناسیون غیرمستقیم) در برخی آزمایشگاه‌های مرجع در کشورهای اندمیک و غیراندمیک وجود دارند.

تأیید تشخیص مشاهده‌ی میکروسکوپی تریپانوزوم‌ها در لشف، خون یا CSF تشخیص را تأیید می‌کند. مشاهده‌ی مستقیم تریپانوزوم‌های متحرک در آماده‌سازی مرطوب لشف که از پانکچر غدد لنفی گردن گرفته شده است، ساده و ارزان است اما حساسیت محدودی دارد (۵۰-۶۵٪ در بیش‌تر مطالعات).



شکل ۴-۲۲۷ Trypanosoma rhodesiense
brucei در خون. (اسمیر نازک، رنگ گلیسما)

تریپانوزوم‌ها در خون پیدا می‌شوند اما اغلب در چگالی‌های اندکی وجود دارند. بنابراین، اسمیر رنگ‌آمیزی شده‌ی نازک و ضخیم حساسیت بسیار پایینی دارند. حساسیت با تکنیک سانتریفوژ میکروهماتوکریت - که براساس بررسی میکروسکوپی باقی‌کوت پس از سانتریفوژ ۴ تا ۶ لوله‌ی میکروهماتوکریت است - بهبود داده می‌شود (تا ۶۰-۴۰٪ در بیش‌تر مطالعات). حساس‌ترین روش (حدود ۹۰٪) تکنیک سانتریفوژ مینیاتوری تبادل آنیونی است - که براساس دیدن تریپانوزوم‌ها در قسمت شستشو شده پس از عبور دادن حجم زیادی (۵۰۰/۱) خون از ستون تبادل آنیون و سانتریفوژ بعدی است.

مرحله‌بندی مرحله‌بندی براساس بررسی CSF گرفته شده از طریق پونکسیون لومبار است. HAT مرحله‌ی دوم با افزایش تعداد لکوسیت‌ها (بیش از ۵ در هر میکرولیتر) و/یا تریپانوزوم‌ها در CSF تعریف می‌شود. مورد دوم (تریپانوزوم‌ها) را می‌توان در اتاق شمارش سلولی تشخیص داد، یا ترجیحاً پس از سانتریفوژ CSF. مرحله‌بندی دیگر یک قدم اجباری در شرایطی که Fexinidazole به عنوان درمان خط اول هم در بیماران HAT مرحله اول و هم مرحله دوم به کار می‌رود، نمی‌باشد؛ استثنای آن کودکان کم سن و سال (کمتر از ۶ سال یا وزن کمتر از ۲۰ کیلوگرم) و بیماران با علایم عصبی روانی منطبق با HAT شدید است، [HAT شدید یعنی کنفوزیون ذهنی، رفتار غیر طبیعی، لگوره، اضطراب، آتاکسی، ترمور، ضعف موتور، اختلال تکلم، راه

یا دیگر روش‌های براساس غلظت، برای غربالگری و تأیید مورد استفاده قرار می‌گیرند. از آنجایی که روش‌های درمان T. b. rhodesiense وابسته به مرحله هستند، مرحله‌بندی به عنوان یک قدم اجباری باقی مانده است و تعریف و روش‌های مرحله‌بندی مشابه HAT ناشی از T.b.gambiense است.

درمان

تریپانوزومیازیس آفریقایی انسانی

مدیریت HAT براساس این موارد است: درمان حمایتی عمومی (مثل ریه‌دراسیون، کنترل درد)، درمان عفونت‌های همراه (مثل مالاریا، پنومونی)، و درمان ضد انگلی. روش‌های درمان ضد تریپانوزومیایی وابسته به گونه‌های تریپانوزوما، مرحله‌ی بیماری و وجود کنتراندیکاسیون‌ها است (جدول ۴-۲۲۷).

T.B.GAMBIENSE

Fexinidazole که یک ترکیب نیتروایمیدازول است، اولین درمان مؤثر علیه HAT می‌باشد. همراه با غذا به مدت ۱۰ روز مصرف می‌شود که به ۴ روز مرحله بارگیری و ۶ روز مرحله نگهدارنده تقسیم می‌شود. در بیماران با HAT مرحله اول و HAT مرحله دوم غیر شدید (که به صورت کمتر از ۱۰۰ لکوسیت در هر میکرولیتر CSF تعریف می‌گردد) بسیار مؤثر است (میزان علاج بالای ۹۵٪). این دارو در بیماران با HAT مرحله دوم شدید (یعنی ≥ 100 لکوسیت در هر میکرولیتر CSF) با میزان علاج پایین‌تری (۸۷٪) همراه است. مرتبط‌ترین عوارض جانبی که در کارآزمایی‌های بالینی گزارش شدند عبارتند از استفراغ، سردرد و اختلالات عصبی روانی (مثل بی‌خوابی، اضطراب، آریتمی). Fexinidazole در بیماران با بی‌کفایتی کبدی یا افزایش خطر طولانی شدن فاصله QT منع مصرف دارد. در غیاب اطلاعات مربوط به ایمنی و اثربخشی، این دارو همچنان در کودکان کم سن (یعنی کمتر از ۶ سال و/ یا وزن کمتر از ۲۰ کیلوگرم) منع مصرف دارد.

پنتامیدین ایزتیونات روی HAT مرحله‌ی اول ناشی از T.b.gambiense بسیار مؤثر است ($< 95\%$) و یک جایگزین عالی برای Fexinidazole در مواقعی است که این دارو منع مصرف دارد یا در دسترس نمی‌باشد. معمولاً خوب تحمل می‌شود و بنابراین در کشورهای اندمیک قابل تجویز در مراکز مراقبت سلامتی محیطی است (شکل ۵-۲۲۷). هیپوتانسیون پس از تزریق شایع اما عموماً خفیف است. گهگاه هیپوگلیسمی یا



شکل ۵-۲۲۷ تزریق داخل عضلانی پنتامیدین توسط یک پرستار در مرکز سلامت روستایی، منطقه ارییتال، جمهوری دموکراتیک کنگو.

رفتن یا حرکات غیرطبیعی یا تشنج] (مبحث درمان را ببینید). روش‌های مولکولی مختلفی براساس PCR یا تکثیر ایزوترمال با واسطه‌ی لوب ایجاد شده‌اند که اکثراً براساس شناسایی اهداف DNAی چند کپی دار گروه تریپانوزون (که T.brucei به آن تعلق دارد) یا ژن تک کپی TgsGP از T.bganbiense هستند. هیچ‌کدام از این روش‌ها برای اهداف تشخیصی کامل اعتباربخشی نشده‌اند و نتیجه‌ی مثبت استفاده از آنها در خون باید به عنوان مورد مشکوک تلقی شود - نه HAT تأیید شده. ثابت نشده است که روش‌های مولکولی استفاده شده روی CSF (برای تشخیص مارکرهای زیستی) دقیق‌تر از روش‌های کلاسیک مرحله‌بندی باشند و در درصد زیادی از موارد منجر به نتایج مثبت کاذب شده است.

T.b.rhodesiense تشخیص HAT ناشی از این انگل معمولاً ساده‌تر است زیرا انگل‌ها در مایعات بدن فراوان‌تر هستند. گاهی می‌توان آنها را در آسپیره‌ی شانکر دید. به علت فقدان روش‌های سرولوژیک در دسترس و حساسیت بالای روش‌های تشخیصی انگل در خون، wet mounts و گستره‌های نازک / ضخیم (شکل ۴-۲۲۷)، تکنیک‌های میکرو هماتوکریت

جدول ۴-۲۲۷. درمان تریپانوزومیازیس آفریقایی انسانی (HAT)

DISEASE AND STAGE	FIRST-LINE TREATMENT		ALTERNATIVE TREATMENT
	DRUG(S) AND ROUTE	DOSE AND DURATION	
T. b. gambiense HAT			
First stage	Fexinidazole PO	≥35 kg: 1800 mg for 4 days, followed by 1200 mg for 6 days 20–34 kg: 1200 mg for 4 days, followed by 600 mg for 6 days*	Pentamidine isethionate IM or IV: 4 mg/kg per day for 7 days
Nonsevere second stage (6–99 leukocytes/ μ L in the cerebrospinal fluid [CSF])	Fexinidazole PO	≥35 kg: 1800 mg for 4 days, followed by 1200 mg for 6 days 20–34 kg: 1200 mg for 4 days, followed by 600 mg for 6 days*	Eflornithine: 200 mg/kg bid for 7 days <i>plus</i> Nifurtimox: 5 mg/kg tid for 10 days
Severe second stage (≥100 leukocytes/ μ L in the CSF)	Eflornithine IV + nifurtimox PO	Eflornithine: 200 mg/kg bid for 7 days Nifurtimox: 5 mg/kg tid for 10 days	Fexinidazole: ≥35 kg: 1800 mg for 4 days, followed by 1200 mg for 6 days 20–34 kg: 1200 mg for 4 days, followed by 600 mg for 6 days*
T. b. rhodesiense HAT			
First stage	Suramin IV	4–5 mg/kg on day 1 followed by 5 weekly injections of 20 mg/kg (e.g., days 3, 10, 17, 24, 31)*	Pentamidine isethionate IM or IV: 4 mg/kg per day for 7 days
Second stage	Melarsoprol IV	2.2 mg/kg per day for 10 days	—

* Fexinidazole should not be administered in children <6 years and weighing <20 kg. *For IV administration, slow infusion (60–120 min) should be used. The maximal dose is 1 g per injection; the drug should be diluted in distilled water.

Sources: Control and surveillance of human African trypanosomiasis: Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 994, 2013; WHO interim guidelines for the treatment of gambiense human African trypanosomiasis. August 2019; www.who.int/trypanosomiasis_africa/resources/9789241556567/en/.

HAT ناشی از T.b.rhodesiense مشخص نیست. دیگر واکنش‌های جانبی شدید ولی کمتر شایع به ملارسوپرول عبارت هستند از: درماتیت اکسفولیاتیو، اسهال خونی، نوروپاتی محیطی، اختلال عملکرد کلیه و سمیت کبدی. قلبیت شایع است و همین‌طور نکروز بافت نرم در صورت تجویز تصادفی دارو در اطراف ورید.

■ پیش‌آگهی

مشروط بر اینکه دستورالعمل‌های درمانی به درستی رعایت شوند، بیش‌تر از ۹۵٪ بیماران با مرحله‌ی اول و دوم HAT ناشی از T.b.gambiense قطعاً با Fexinidazole، پنتامیدین و درمان ترکیبی نیفوریتیموکس - افلورنیتین درمان می‌شوند. میزان کشندگی کلی کمتر از ۱٪ است، به جز در موارد بسیار پیشرفته. از آنجایی که مدت زمان طولانی پس از تکمیل درمان، عود ممکن است رخ دهد، توصیه به ویزیت‌های پیگیری هر ۶ ماه و حداقل برای ۲ سال می‌شود. اگر الگوهای بالینی HAT وجود داشته باشند، هم بررسی خون و هم CSF اندیکاسیون دارند. بیماران با HAT مرحله‌ی دوم ناشی از T.b.rhodesiense ۱۰–۵٪ خطر مردن پس از درمان با ملارسوپرول یا طی آن دارند، اما عود بسیار نادر است.

■ ملاحظات جهانی

حذف بیماری خواب به عنوان یک مشکل بهداشت عمومی به لطف فعالیت‌های کنترلی افزایش یافته - انجام شده توسط

هیپرگلیسمی رخ می‌دهد، اما دیابت دائم بسیار نادر است. عوارض جانبی شدید مثل پانکراتیت حاد و آنفیلاکسی بسیار به ندرت رخ می‌دهند.

درمان با ترکیب نیفوریتیموکس - افلورنیتین نیز بسیار مؤثر است (<۹۵٪ میزان علاج) و برای درمان بیماران مرحله‌ی دوم HAT از جمله بیماران با بیماری شدید (> ۱۰۰ لکوسیت در هر میکرولیتر CSF) ایمن است. عوارض جانبی رایج عبارتند از: اختلالات گوارشی (حالت تهوع، استفراغ، درد شکمی)، سردرد، بی‌اشتهایی و سمیت برگشت‌پذیر مغز استخوان (آنمی، لکوپنی). تشنج و سایکوز در کمتر از ۵ درصد بیماران گزارش شده است.

T.B.RHODESIENSE

بیش از ۹۰ سال است که از سورامین استفاده می‌شود و خط اول درمان مرحله اول HAT ناشی از T.b.rhodesiense باقی مانده است. عوارض جانبی رایج تب و سمیت کلیوی - معمولاً خفیف و برگشت‌پذیر است اما نیازمند نظارت بر آلبومینوری و عملکرد کلیه قبل از هر دوز است - هستند.

از آنجایی که افلورنیتین روی T.b.rhodesiense بی‌اثر است، ملارسوپرول - یک مشتق برپایه‌ی آرسنیک - تنها درمان موجود برای مرحله‌ی دوم HAT ناشی از این انگل است. انسفالوپاتی واکنشی یک عارضه‌ی جانبی تهدیدکننده‌ی حیات است که در ۱۸–۵٪ بیماران رخ می‌دهد و میزان کشندگی ۷۰–۱۰٪ دارد. کارایی استفاده همزمان از پردنیزولون با دوز بالا برای پیش‌گیری از انسفالوپاتی واکنشی در بیماران مبتلا به

پنومونیت و رتینیت قرار دارد. توکسوپلاسموز مادرزادی یک عفونت نوزادی است که در نتیجه انتقال انگل‌ها از مادر آلوده به جنین از طریق جفت به وجود می‌آید. این شیرخواران معمولاً در هنگام تولد بدون علامت هستند، اما اکثر آنها بعداً طیف متنوعی از علایم و نشانه‌ها از جمله کوریوریتینیت، استرابیسم، تشنج و عقب‌ماندگی روانی - حرکتی را بروز می‌دهند. توکسوپلاسموز همچنین می‌تواند به صورت یک بیماری حاد (معمولاً کوریوریتینیت) که منبع عفونت در آن آب یا غذا است، ظاهر شود.

■ اتیولوژی

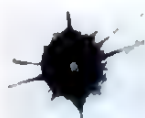
توکسوپلاسمای گوندی یک کوکسیدیای داخل سلولی است که هم پرندگان و هم پستانداران را آلوده می‌سازد. تا یک سوم جمعیت جهان به نظر می‌رسد که به صورت نهفته با این ارگانیسم آلوده باشند. چرخه زندگی دو مرحله مشخص دارد که قابل انتقال به انسان‌ها هستند (شکل ۱-۲۲۸). کیست‌های بافتی که حاوی برادی زوئیت (bradyzoites) هستند در گوشت نیم پز منتقل می‌شوند. بعد از اینکه میزبان حد واسط (مثل، انسان، موش، گوسفند، خوک) کیست را می‌بلعد، کیست سریعاً توسط ترشحات معده با PH اسیدی هضم می‌شود. اووسیت‌های هاگ‌دار که حاوی اسپوروزوئیت‌ها هستند محصولات چرخه جنسی در روده‌های گربه بوده و توسط بلع غذا یا آب آلوده به مدفوع گربه عفونی، کسب می‌شوند. برادی‌زوئیت‌ها یا اسپوروزوئیت‌ها (sporozoite) آزاد شده و پس از نفوذ به ایی‌تلیوم روده کوچک به تاکی‌زوئیت‌هایی (tachyzoite) که سریعاً تقسیم می‌شوند، تبدیل می‌گردند. تاکی‌زوئیت‌ها قادرند تمام سلول‌های پستانداران به جز گلبول‌های قرمز خون را آلوده کرده و در آنها تکثیر شوند. انگل به صورت فعال به سلول نفوذ کرده و سپس یک واکوئل انگلی تشکیل می‌دهد. تکثیر انگل درون واکوئل ادامه می‌یابد. پس از آن که تعداد انگل‌ها به حد بحرانی برسد، مسیرهای پیام‌رسانی داخل سلولی میزبان و انگل منجر به خروج انگل از واکوئل می‌شوند. سلول میزبان تخریب شده و تاکی‌زوئیت‌های آزاد شده، سلول‌های مجاور را آلوده می‌کنند. انگل‌ها می‌توانند در بدن به صورت تاکی‌زوئیت‌های آزاد یا داخل سلول‌های فاگوسیتیک در جریان خون یا لنفاتیک‌ها منتشر شوند. تاکی‌زوئیت‌ها به صورت فعال به میزبان حمله کرده و سدهای ایتلیومی و اندوتلیالی را رد می‌کنند.

چرخه‌ی تقسیم تاکی‌زوئیت در اعضای آلوده، پاتولوژی سلولی و علایم بالینی ایجاد می‌کند. بیشتر تاکی‌زوئیت‌ها در اثر

برنامه‌های کنترل ملی و سازمان‌های پزشکی غیردولتی - بهبود سرمایه‌گذاری و پایان جنگ‌های مدنی (مثلاً در آنگولا) در ۲۰ سال گذشته به دست آمده است. تأمین هزینه‌ی تحقیق، توسعه و ایجاد روش‌های تشخیصی بهبودیافته (مثلاً تست‌های تشخیصی سریع) و ابزارهای درمانی (مثل داروهای خوراکی) و کنترل ناقل برای حفظ دستاوردهای اخیر و حرکت به سمت هدف بعدی یعنی حذف جهانی انتقال تا ۲۰۳۰ حیاتی است.

■ برای مطالعه بیشتر

- BERN C et al: Chagas disease in the United States: A public health approach. Clin Microbiol Rev 33:e00023-19, 2019.
- BÜSCHER P et al: Human African trypanosomiasis. Lancet 390:2397, 2017.
- LINDNER AK et al: New WHO guidelines for treatment of gambiense human African trypanosomiasis including fexinidazole: Substantial changes for clinical practice. Lancet Infect Dis e38, 2020.
- PÉREZ-MOLINA JA, MOLINA I: Chagas disease. Lancet 391:82, 2018.
- URECH K et al: Sleeping sickness in travelers Do they really sleep? PLoS Negl Trop Dis 5:e1358, 2011.



عفونت‌های توکسوپلاسمایی

Kami Kim

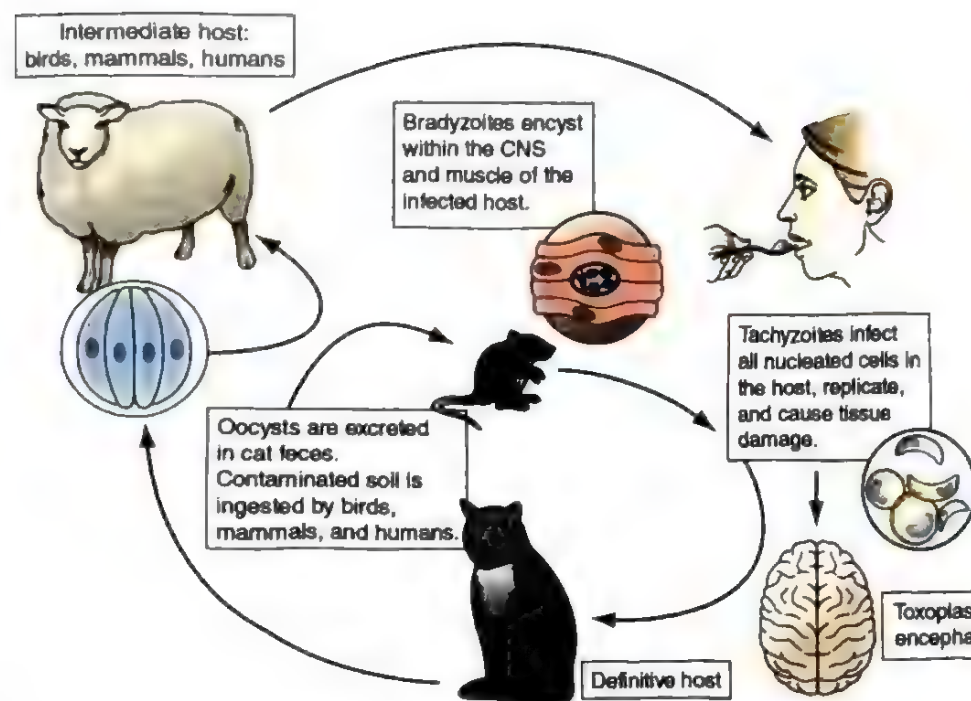
۲۲۸

■ تعریف

توکسوپلاسموزیس نوعی بیماری است که در نتیجه عفونت با یک انگل داخل سلولی اجباری به نام توکسوپلاسمای گوندی (*Toxoplasma gondii*) به وجود می‌آید. عفونت حاد توکسوپلاسمای اگر پس از تولد ایجاد شود معمولاً بدون علامت است، اما در برخی افراد با ایمنی سالم می‌تواند به صورت بیماری سیستمیک یا چشمی ظاهر کند. عفونت حاد تصور می‌شود که منجر به پدید آمدن کیست‌های مزمن برای طول زندگی در بافت‌های میزبان شود. تظاهر کلاسیک توکسوپلاسموزیس، انسفالیت در افراد با نقص ایمنی (خصوصاً افراد HIV مثبت) است که در آنها عفونت نهفته مجدداً فعال شده است. در بین تظاهرات بالینی بیماری، لنفادنوپاتی، انسفالیت، میوکاردیت،

شکل ۱-۲۲۸ چرخه

زندگی توکسوپلازما گوندی. گربه میزبان نهایی است که در آن مرحله جنسی چرخه زندگی انگل کامل می‌شود. اوو سیست‌هایی که در مدفوع گربه دفع می‌شوند، می‌توانند طیف وسیعی از حیوانات از جمله پرندگان، جوندگان، حیوانات اهلی علفخوار و انسان‌ها را آلوده کنند. برادی‌زوتیت‌های موجود در ماهیچه غذاهای حیوانی ممکن است سبب ایجاد آلودگی



در افرادی شود که از محصولات گوشتی خوب پخته نشده (به‌خصوص گوشت گوسفند و خوک) استفاده می‌کنند. گرچه بیماری انسان می‌تواند به اشکال متعددی بروز نماید ولی عفونت مادرزادی و آنسفالیت ناشی از فعالیت مجدد عفونت نهفته در مغز افراد دچار سرکوب ایمنی، مهمترین تظاهرات بیماری هستند.

اوو سیست اسپوردار توسط میزبان واسطه، مثل کسی که مدفوع گربه را تخلیه می‌کند، یا یک خوک، خورده شود. چرخه زندگی انگل در بدن میزبان واسطه تکمیل می‌شود.

اوو سیست‌های اسپوردار در محیط بادوام و بسیار عفونی هستند؛ به نظر می‌رسد که منبع همه‌گیری‌های کانونی با منشأ آب آلوده باشند، که نمونه آن در ویکتوریا (بریتیش کلمبیا، کانادا) و آمریکای جنوبی گزارش شده است. در نیمکره شمالی، سویه‌های *T. gondii* غالباً از سه ژنوتیپ هستند. گونه‌های یافت شده در آمریکای جنوبی و مرکزی ویرولانت‌تر از نیمکره‌ی شمالی بوده، معمولاً از ژنوتیپ‌های آتپیک یا ژنوتیپ ویرولانت نوع I هستند و به احتمال بیش‌تری با بیماری علامت‌دار - معمولاً یووئیت خلفی چشمی همراهی دارند؛ بنابراین توکسوپلاسموز چشمی باید در فردی از آمریکای جنوبی یا مرکزی با علایم چشمی و اختلال شبکیه در نظر گرفته شود. بیماری شدید، شامل سپسیس، تب با منشأ نامشخص و پنومونی گزارش شده‌اند و باید در بیماری با شرح حال سفر به آمریکای جنوبی یا مرکزی در نظر گرفته شوند. اطلاعات گسترده‌ای در مورد شیوع *T. gondii* در آفریقا وجود ندارد ولی مطالعات موجود پیشنهاد می‌دهند که عفونت *T. gondii* شایع باشد.

پاسخ‌های ایمنی هومورال و سلولی میزبان از بین می‌روند. ۷ تا ۱۰ روز پس از عفونت سیستمیک با تاکی‌زوتیت‌ها، کیست‌های بافتی که حاوی برادی‌زوتیت هستند، ایجاد می‌شوند. این کیست‌های بافتی در اعضای مختلف میزبان به وجود می‌آیند، اما عمدتاً در سیستم عصبی مرکزی (CNS) و عضلات یافت می‌شوند. وقوع مرحله مزمن، بخش غیرجنسی چرخه زندگی را کامل می‌کند. در بیماران مبتلا به نقص ایمنی، عفونت فعال معمولاً ناشی از آزاد شدن خودبخود انگل‌های کیستی است که به سرعت در سیستم عصبی مرکزی به تاکی‌زوتیت تبدیل می‌شوند و توسط سیستم ایمنی مهار نمی‌شوند.

مرحله جنسی در چرخه زندگی انگل‌ها در بدن گربه (میزبان نهایی) رخ می‌دهد و با تشکیل اوو سیست‌ها در روده گربه میزبان مشخص می‌شود. این چرخه روده‌ای - اپی‌تلیومی با خوردن کیست‌های بافتی حاوی برادی‌زوتیت شروع شده و بعد از چندین مرحله بینابینی به تولید گامت‌ها ختم می‌شود. ادغام شدن گامت‌ها باعث تولید زیگوت (*zygote*) می‌شود که در اطراف خود دیواره محکمی ایجاد کرده و در مدفوع به صورت اوو سیست غیر اسپوردار دفع می‌شود. اوو سیست غیربیماری‌زا پس از دو یا سه روز مجاورت با هوا در دمای محیط، هشت اسپوروزوتیت (*sporozoite*) تولید می‌کند. ممکن است

سرولوژی مثبت به گیرنده عضو یا سرولوژی منفی (در اهداء اعضایی مانند قلب، قلب - ریه، کلیه، کبد یا پانکراس) اتفاق می‌افتد. انگل‌های دارای قابلیت زندگی را می‌توان از خون دارای ماده ضدانقادی که در یخچال نگهداری می‌شود، کشت داد و ممکن است برای افرادی که خون دریافت می‌کنند، منبعی از عفونت باشد. فعال شدن دوباره T. گوندی در افراد دریافت کننده پیوند مغز استخوان، سلول‌های بنیادی خون‌ساز، و کبد و همچنین افراد مبتلا به AIDS گزارش شده است. گرچه تیتراژ آنتی‌بادی به طور کلی در پایش عفونت T. گوندی مفید نیست، افراد با تیتراژ بالاتر آنتی‌بادی ممکن است در معرض خطر بیشتری برای فعال شدن دوباره عفونت بعد از پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز (HSCT) باشند. بنابراین غربالگری روتین با PCR از خون این بیماران ممکن است لازم باشد، اگرچه تمامی مراکز به‌طور روتین بیماران HSCT را از نظر توکسوپلاسموزیس پایش نمی‌کنند. غربالگری سرولوژی‌های توکسوپلاسم (دهنده و گیرنده) قبل از پیوند ممکن است بیمارانی که بالقوه در معرض خطر توکسوپلاسموز مجدداً فعال شده هستند را شناسایی کند. نهایتاً پرسنل آزمایشگاه ممکن است در اثر تماس با سر سوزن، لوله‌های آزمایشگاهی یا بافت عفونی، آلوده شوند.

انتقال از راه جفت به‌طور متوسط نزدیک به یک سوم از زنانی که در حین حاملگی با T. گوندی آلوده می‌شوند، انگل را به جنین خود منتقل می‌کنند؛ بقیه آنها اطفال طبیعی و بدون آلودگی به دنیا می‌آورند. در بین عوامل مختلفی که بر سرانجام جنین تأثیر می‌گذارند، سن حاملگی در زمان عفونت از همه تعیین‌کننده‌تر است (پایین را ببینید). عود عفونت توکسوپلاسمایی در مادر به‌ندرت منبع بیماری مادرزادی است، گرچه موارد نادری از انتقال به وسیله زنان دچار سرکوب ایمنی (برای مثال افراد آلوده به HIV یا افرادی که گلوکوکورتیکوئید با دوز بالا دریافت می‌کنند) گزارش شده است. بنابراین زنانی که پیش از حاملگی آنتی‌بادی علیه توکسوپلاسم داشته‌اند، بر ضد عفونت حاد مصونیت دارند و اطفال دچار عفونت مادرزادی به دنیا نمی‌آورند.

اگر مادر ۶ ماه یا بیشتر قبل از آغاز حاملگی دچار عفونت شود، اساساً هیچ خطری از نظر عفونت مادرزادی وجود ندارد. اگر عفونت کمتر از ۶ ماه پیش از آغاز حاملگی اتفاق افتد، هرچه فاصله عفونت و باروری کمتر باشد، احتمال عفونت از راه جفت بیشتر است. باید به زنان مبتلا به توکسوپلاسموزیس حاد توصیه

■ اپیدمیولوژی

T. گوندی طیف متنوعی از پستانداران و پرندگان را آلوده می‌کند. شیوع وجود آنتی‌بادی سرمی علیه آن بستگی به محل و سن جمعیت دارد. معمولاً در شرایط آب و هوایی گرم و خشک شیوع عفونت کمتر است. در ایالات متحده و بیشتر کشورهای اروپایی، شیوع سرمی با افزایش سن و مواجهه، بیشتر می‌شود. در ایالات متحده، شیوع سرمی به طور پیوسته کاهش یافته است، ۱۱٪ از افراد بالای ۶ ساله نشانه‌های سرولوژیک مواجهه با توکسوپلاسم را در مطالعه‌ی ۲۰۱۴-۲۰۱۱ نشان می‌دهند، امریکایی‌های متولد شده در خارج میزان بالاتری از شیوع سرمی را دارند. در اغلب سایر مناطق دنیا شیوع سرمی بالاتر است، شیوع سرمی به میزان ۷۸٪ در برزیل گزارش شده است. شاید به علت افزایش آگاهی در مورد عفونت ناشی از غذای آلوده، میزان شیوع سرمی مثبت در دو دهه گذشته در کل جهان کاهش یافته است.

■ انتقال

انتقال از راه دهان تصور می‌شود اکثر موارد عفونت توکسوپلاسمایی انسانی از راه دهان کسب شوند. انتقال ممکن است ناشی از خوردن اوویست‌های اسپوردار از خاک، آب یا غذای آلوده باشد. در جریان عفونت حاد گریه‌ای ممکن است گریه‌ی آلوده تا صد میلیون اوویست در روز دفع کند. این اوویست‌های حاوی اسپوروزوئیت بسیار عفونت‌زا بوده و ممکن است سال‌ها در خاک یا آب زنده بمانند. انسان‌هایی که از طریق عفونت منتقل شونده با اوویست، آلوده می‌شوند آنتی‌بادی‌های اختصاصی مرحله علیه اوویست/اسپوروزوئیت می‌سازند.

همچنین ممکن است کودکان و بالغین دچار عفونت ناشی از کیست‌های بافتی حاوی برادی‌زوئیت‌ها شوند. پخت ناکافی یا عدم نگهداری کافی گوشت در دمای بسیار پائین منبع مهمی برای عفونت در کشورهای توسعه یافته است. توکسوپلاسموزیس با خوردن غذای خام یا کم پخته شده حاوی گوشت چرخ کرده، گوشت بره، یا گوشت گوزن یا نوشیدن شیر بز باستوریزه نشده مرتبط بوده است. مطالعات اخیر اپیدمیولوژیک عفونت حاد را با خوردن آب تصفیه نشده یا صدف (oysters, mussels و clams) مرتبط دانسته‌اند.

انتقال از طریق خون یا اعضاء علاوه بر انتقال از راه دهان، انتقال مستقیم انگل Tgondii از یک اهداکننده عضو با

شود که با استفاده از اقدامات مناسب تا ۶ ماه پس از عفونت از بارداری جلوگیری کنند. در حین حاملگی، اگر مادر در سه ماهه اول مبتلا شود، میزان بروز عفونت از راه جفت در کمترین حد است (حدود ۱۵٪)، اما شدت بیماری در نوزاد بیشتر از هر زمان دیگر است. اگر عفونت مادر در سه ماهه سوم اتفاق افتد، احتمال بروز عفونت از راه جفت بیشتر از همیشه است (۶۵٪)، اما شیرخوار معمولاً در هنگام تولد بدون علامت است. شیرخواران آلوده‌ای که در هنگام تولد طبیعی هستند ممکن است نسبت به کودکان غیرآلوده دارای میزان بیشتری از سیکل‌های عصبی مزمن و اختلالات یادگیری باشند. تنها تعداد اندکی (۲۰٪) از زنانی که با ت. گوندی آلوده می‌شوند، علایم بالینی عفونت را نشان می‌دهند. معمولاً تشخیص زمانی برای نخستین بار مورد توجه قرار می‌گیرد که تست‌های سرولوژیک معمول بعد از لقاح، شواهدی از وجود آنتی‌بادی‌های اختصاصی را نشان دهد.

■ بیماری‌زایی

پس از اینکه میزبان کیست‌های بافتی حاوی برادزی‌زوتیت یا اوسیست‌های حاوی اسپوروزوتیت را می‌بلعد، فرآیندهای هضم باعث آزاد شدن انگل‌ها از کیست می‌شوند. برادزی‌زوتیت‌ها در مقابل پپسین مقاوم بوده و به دستگاه گوارش میزبان حمله می‌کنند. درون سلول‌های روده (یا دیگر سلول‌های مرتبط با دستگاه گوارش)، انگل‌ها تغییر شکل یافته و تبدیل به تاکی‌زوتیت‌های مهاجم می‌شوند. انگل‌ها از دستگاه گوارش پخش شده و به ارگان‌های متعددی، به خصوص بافت‌های لنفاوی، عضلات اسکلتی، عضله قلب، شبکه، جفت و دستگاه عصبی مرکزی، می‌روند. در این اعضا، انگل‌ها سلول‌های میزبان را آلوده کرده، تکثیر یافته و به سلول‌های مجاور حمله‌ور می‌شوند. به این ترتیب مشخص‌ترین علایم بیماری به‌وجود می‌آیند که این علائم عبارت‌اند از مرگ سلول‌ها و نکروز موضعی که پاسخ حاد التهابی آن را در میان گرفته است.

در یک میزبان دارای سیستم ایمنی سالم، پاسخ‌های ایمنی سلولی و هومورال هر دو در کنترل عفونت مؤثر هستند؛ ممکن است ویرولان‌س انگل و گرایش بافتی برای هر سوش اختصاصی باشند. تاکی‌زوتیت‌ها توسط مکانیسم‌های متعدد ایمنی از جمله القاء آنتی‌بادی‌های انگل‌کش^۱، فعال شدن ماکروفاژها با واسطهٔ رادیکال‌ها، تولید اینترفرون (IFN γ) و تحریک لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک از نوع CD8⁺، محدود می‌شوند. این لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن‌قادرند که

انگل‌های خارج سلولی و نیز سلول‌های هدف آلوده به انگل را نابود سازند. همچنان که میزبان مبتلا به عفونت حاد عاری از تاکی‌زوتیت می‌شود، کیست‌های بافتی حاوی برادزی‌زوتیت‌ها پدیدار می‌شوند، که معمولاً در CNS، عضله اسکلتی و شبکه جای دارند. توکسوپلاسما مولکول‌های پیام‌رسان به درون سلول‌های آلودهٔ میزبان ترشح می‌کند و این مولکول‌ها باعث دخالت در بیان ژن، متابولیسم و پاسخ ایمنی میزبان می‌شوند. اگرچه در ابتدا تصور می‌شد که کیست‌های حاوی برادزی‌زوتیت توسط سیستم ایمنی حذف نمی‌شوند، اما مطالعات اخیر در مدل‌ها موشی نشان می‌دهد که هم سلول‌های CD8⁺ T و هم ماکروفاژهای فعال شده می‌توانند کیست‌ها را در داخل بدن بکشند؛ با این حال برخی کیست‌ها باقی می‌مانند، و توانایی حذف کیست‌ها ممکن است به زمینه‌ی ژنتیکی میزبان آلوده وابسته باشد.

در میزبان دچار نقص ایمنی یا جنین، عوامل ایمنی لازم برای کنترل گسترش عفونت تاکی‌زوتیت‌ها ناقص هستند. این ایمنی تغییر یافته به دوام تاکی‌زوتیت‌ها کمک می‌کند، موجب تخریب موضعی پیش‌رونده در اعضای مبتلا (به عبارت دیگر، انسفالیت نکروزان، پنومونی و میوکاردیت) می‌شود.

تصور می‌شود که تمام افراد آلوده، دچار عفونت مداوم با کیست‌های حاوی برادزی‌زوتیت هستند، اما معمولاً این عفونت مادام‌العمر به‌صورت تحت بالینی باقی می‌ماند. گرچه برادزی‌زوتیت‌ها در حالت متابولیسم آهسته قرار دارند، برادزی‌زوتیت‌ها می‌توانند تکثیر شوند و کیست‌ها در CNS پاره می‌شوند. این چرخه تحت بالینی پارگی‌های کیست که همراه با پیدایش کیست‌های جدید حاوی برادزی‌زوتیت است، به احتمال قوی هم محرک باقی ماندن تیتراهای آنتی‌بادی در میزبان طبیعی است و هم محتمل‌ترین منبع عود عفونت در افراد دچار نقص ایمنی است. گرچه این مسئله مورد اختلاف نظر است، تصور می‌شود که پایداری توکسوپلاسموز در انواعی از اختلالات عصبی - روانی، مانند اسکیزوفرنی و بیماری دو قطبی، یک عامل مؤثر باشد. در جوانان عفونت مزمن ت. گوندی به طور واضح اثرات مشخصی بر رفتار دارد و شکار کردن را افزایش می‌دهد. این فرضیه وجود دارد که نقش بازسازی انگل از اپی‌ژنوم میزبان، نقشی در سندرم‌های عصبی روانی طولانی مدت ایفا نماید و موضوعی برای تحقیقات پیش رو است.

■ آسیب‌شناسی

مرگ سلولی و نکروز موضعی بافت‌ها به علت تکثیر تاکی‌زوئیت‌ها باعث ایجاد پاسخ التهابی شدید سلول‌های تک هسته‌ای در هر نوع بافت یا سلول آلوده می‌شود. تاکی‌زوئیت‌ها را به ندرت می‌توان با روش‌های رنگ‌آمیزی بافتی معمول در این ضایعات التهابی مشاهده نمود. اما رنگ‌آمیزی ایمونوفلورسانس با آنتی‌بادی‌های اختصاصی ضد آنتی‌ژن‌های انگل می‌تواند خود انگل را نشان دهد. برخلاف این فرآیند التهابی که توسط تاکی‌زوئیت‌ها به وجود می‌آید، کیست‌های حاوی برادی‌زوئیت‌ها تنها در مراحل اولیه تکامل باعث التهاب می‌شوند. وقتی که کیست‌ها بالغ می‌شوند دیگر نمی‌توان پاسخ التهابی را شناسایی کرد و کیست‌ها از لحاظ ایمنی در بافت مغز خاموش می‌مانند، تا زمانی که پاره شوند.

گره‌های لنفاوی در حین عفونت حاد بیوپسی گره‌های لنفاوی یافته‌های مشخصی از قبیل هیپرپلازی فولیکولی و دسته‌های نامنظمی از ماکروفاژهای بافتی با سیتوپلاسم ائوزینوفیلی را نشان می‌دهند. در این نمونه‌ها گرانولوم به ندرت دیده می‌شود. گرچه تاکی‌زوئیت‌ها معمولاً قابل رؤیت نیستند، آنها را می‌توان با تلقیح بافت آلوده به موش، که سبب ایجاد بیماری می‌شود، یا با واکنش زنجیره‌ای پلی‌مرز (PCR) شناسایی کرد. تکثیر قطعات DNA ژن‌های توکسوپلازما با روش PCR، روشی مؤثر و حساس برای مشخص کردن عفونت گره‌های لنفاوی به وسیله تاکی‌زوئیت‌ها است.

چشم در چشم ارتشاح منوسیت‌ها، لنفوسیت‌ها و پلاسماسل‌ها ممکن است ضایعات منفرد یا متعددی ایجاد کنند. ضایعات گرانولوماتو و رتینوکوریوئیدیت را می‌توان پس از رتینیت حاد نکروزان در اتاقک خلفی چشم مشاهده کرد. سایر عوارض چشمی عفونت عبارت‌اند از: ایریدوسیکلیت، کاتاراکت و گلوکوم. ت. گوندی شایع‌ترین علت یووئیت خلقی در افراد با ایمنی سالم است.

سیستم عصبی مرکزی در جریان گرفتاری CNS می‌توان هم مننگوانسفالیت موضعی و هم مننگوانسفالیت منتشر را همراه با شواهدی از نکروز و ندول‌های میکروگلیال مشاهده کرد. انسفالیت نکروزان در بیماری که ایدز ندارد با ضایعات کوچک منتشر همراه با التهاب اطراف عروق نواحی مجاور آنها

مشخص می‌شود. در مبتلایان به ایدز، علاوه بر منوسیت‌ها، لنفوسیت‌ها و پلاسماسل‌ها ممکن است سلول‌های سفید چند هسته‌ای نیز موجود باشند. غالباً در نواحی مجاور مرز بافت تخریب شده، کیست‌های حاوی برادی‌زوئیت‌ها دیده می‌شوند. در نتیجه درمان ضد رتروویروسی (ART) برای ایدز، از بروز توکسوپلاسموز در کشورهای توسعه‌یافته، کاسته شده است. بروز آن در نبود امکانات کافی، به دلیل فقدان زیر ساخت تشخیصی مشخص نیست، اما احتمالاً بالاتر از ایالات متحده است.

ریه‌ها و قلب ۴۰ تا ۷۰٪ مبتلایان به ایدزی که در اثر توکسوپلاسموز می‌میرند، درگیری قلب و ریه‌ها دارند. ممکن است در نوزادان و بیماران دچار نقص ایمنی پنومونیت بینایی به وجود آید. تیفه‌های آلوئولی ضخیم و متورم دارای ارتشاح سلول‌های تک‌هسته‌ای و پلاسماسل‌ها، دیده می‌شوند. این التهاب ممکن است به دیواره‌های اندوتلیومی سرایت کند. کیست‌های حاوی تاکی‌زوئیت و برادی‌زوئیت درون غشای آلوئولی دیده شده‌اند. برونکوپنومونی ناشی از سایر میکروب‌ها ممکن است به این مجموعه اضافه شود. کیست‌ها و تجمعات انگلی در بافت عضله قلبی مبتلایان به ایدز که بر اثر توکسوپلاسموز فوت می‌کنند، دیده می‌شوند. نکروز موضعی و سلول‌های التهابی گرده‌گرد آن، با نکروز هیالین و انهدام سلول‌های میوکارد همراه است. در بعضی از بیماران در اثر توکسوپلاسموز پریکاردیت ایجاد می‌شود.

لوله گوارش موارد نادری از عفونت دستگاه گوارش انسان با ت. گوندی گزارش شده است که به صورت اولسر در مخاط بوده است. عفونت حاد در سوش‌های مشخصی از موش‌های C57BL/6 inbred در عرض ۷ الی ۹ روز به ایلئیت کشنده منتهی می‌شود. این بیماری التهابی روده در گونه‌های دیگری از پستانداران نیز تشخیص داده شده است (از جمله خوک و پریمات‌های غیرانسانی).

سایر نواحی تغییرات پاتولوژیک سایر اعضا در خلال عفونت منتشر مشابه آنهایی هستند که در گره‌های لنفاوی، چشم‌ها و CNS توصیف شدند. در مبتلایان به ایدز عضلات اسکلتی، پانکراس، معده و کلیه‌ها ممکن است دچار نکروز و تهاجم سلول‌های التهابی شوند و (به ندرت) تاکی‌زوئیت‌ها را می‌توان با رنگ‌آمیزی معمولی مشاهده کرد. ضایعات نکروتیک

بزرگ ممکن است باعث تخریب مستقیم بافتی شوند. علاوه بر این، عفونت حاد این اعضا مثل پانکراتیت، میوزیت و گلوپروپلوفیت عوارض ثانویه‌ای نیز دارد که گزارش شده‌اند.

■ پاسخ ایمنی میزبان

عفونت حاد توکسوپلاسمایی آبشاری از پاسخ‌های ایمنی محافظت‌کننده را در میزبان دارای ایمنی طبیعی ایجاد می‌کند. توکسوپلاسمای در سطح مخاط روده وارد سلول‌های میزبان شده و باعث ایجاد پاسخ ایمنی مخاطی، از جمله تولید آنتی‌بادی IgA و ترشحی اختصاصی برای آنتی‌ژن، می‌شود. تیتراهای آنتی‌بادی IgA سرمی بر علیه آنتی‌ژن P30/SAG1 سطحی تاکی‌زوئیت شاخص مفیدی برای شناسایی توکسوپلاسموز حاد و مادرزادی است.

ت. گوندی به سرعت باعث القاء مقادیر قابل اندازه‌گیری آنتی‌بادی از نوع IgG و IgM سرمی در میزبان می‌شود. گاموپاتی منوکلونال از کلاس IgG ممکن است در شیرخواران مبتلا به عفونت مادرزادی دیده شود. ممکن است در نوزادان مبتلا به عفونت مادرزادی افزایش سطوح IgM دیده شود. آنتی‌بادی‌های IgG پلی‌کلونال که در نتیجه عفونت ایجاد می‌شوند، در محیط آزمایشگاهی در حضور کمپلمان سرم، باعث مرگ انگل شده و اساس آزمایش رنگی ساین - فلدمن^۱ را تشکیل می‌دهند. با این وجود ایمنی سلولی پاسخ ایمنی اصلی محافظت‌کننده در خلال عفونت میزبان است که توسط پارازیت برانگیخته می‌شود. ماکروفاژها پس از فاگوسیتوز انگل اپسونیزه شده توسط آنتی‌بادی، فعال می‌شوند. اگر انگل فاگوسیتوز نشده و خود فعالانه به داخل ماکروفاژ، مونوسیت‌ها یا سلول‌های دندریتیک نفوذ کند این اقدام ممکن است مکانیسم انتقال و گسترش ارگانیزم‌ها به ارگان‌های دوردست باشد. توکسوپلاسمای پاسخ قدرتمند اینترلوکین ۱۲ از سلول‌های دندریتیک انسانی را تحریک می‌کند. پاسخ سلول‌های T انواع CD4+ و CD8+، پاسخی اختصاصی برای آنتی‌ژن است و باعث تولید مجموعه‌ای از لنفوکین‌های مهم می‌شود که جمعیت سلول‌های T و سلول‌های کشنده‌ی طبیعی (Natural Killer) را افزایش می‌دهند. ت. گوندی یک القاکننده قوی فنوتیپ TH1 است که همراه با IL-12 و IFN- γ نقش اساسی را در کنترل رشد انگل در بدن میزبان ایفا می‌نماید. تنظیم پاسخ التهابی حداقل تا حدودی تحت کنترل پاسخ TH2 است که در افراد دارای آنتی‌بادی^۲، شامل تولید IL-4 و IL-10 است. کلون‌های سلول‌های T انسانی

از هر دو نوع CD4+ و CD8+، نابودکننده ماکروفاژهای آلوده به انگل هستند. این کلون‌های سلول‌های T، سیتوکین‌هایی ترشح می‌کنند که متوقف کننده رشد میکروب‌ها^۳ هستند. IL-18 و IL-7 و IL-15 در جریان عفونت حاد و مزمن اهمیت دارند و تولید IFN γ را افزایش می‌دهند. اثر IFN γ ممکن است متناقض باشد و باعث کاهش پاسخ میزبان نیز بشود.

گرچه گمان می‌رود عفونت ت. گوندی در مبتلایان به ایدز یا سایر وضعیت‌های نقص ایمنی ناشی از عود باشد، تعیین میزان آنتی‌بادی‌ها در تشخیص فعالیت مجدد بیماری یا پیگیری فعالیت عفونت کمک نمی‌کند. اگرچه مبتلایان به ایدز ممکن است سرولوژی‌های مثبت مرزی یا کمتر داشته باشند، عدم وجود سرولوژی مثبت مطرح‌کننده تشخیص‌های دیگر است. سلول‌های T در مبتلایان به ایدز قادر به ترشح IFN γ و IL-2 در حین فعالیت مجدد توکسوپلاسموز نیستند. این تغییر در تولید این سیتوکین‌های مهم ایمنی، در پایداری عفونت نقش دارد. عفونت توکسوپلاسمایی اغلب در اواخر سیر ایدز به وجود می‌آید (تعداد سلول‌های CD4+ < ۱۰۰/ μ L)، هنگامی که از دست رفتن مکانیسم‌های حفاظتی وابسته به سلول‌های T، به خصوص سلول‌های CD8+، به اوج خود می‌رسد.

■ تظاهرات بالینی

در فردی که دستگاه ایمنی او سالم است، توکسوپلاسموز حاد معمولاً بدون علامت است و به طور خودبخود محدود می‌شود. این وضعیت در ۸۰ تا ۹۰٪ از بالغین و اطفال دچار عفونت اکتسابی شناسایی نمی‌شود. ماهیت بدون علامت این عفونت تشخیص آن را در مادرانی که در حین حاملگی آلوده شده‌اند، مشکل می‌سازد. در نقطه مقابل، طیف وسیع تظاهرات بالینی در اطفال دچار عفونت مادرزادی شامل عوارض شدید عصبی مانند هیدروسفالی، میکروسفالی، عقب‌افتادگی ذهنی و کوریورتنیت است. اگر عفونت قبل از تولد شدید باشد، نارسایی اعضای متعدد و متعاقب آن، مرگ جنین در داخل رحم ممکن است اتفاق بیافتد. در کودکان و بالغین عفونت مزمن ممکن است در تمام زندگی باقی بماند و عواقب اندکی برای میزبان دارای ایمنی طبیعی داشته باشد.

1- Sabin-Feldman

2- seropositive

3- microbistatic

توکسوپلاسموزیس حاد اختصاصی است ولی حساس نمی‌باشد. CSF در موارد عفونت مزمن طبیعی است.

عفونت در بیماران دچار نقص ایمنی بیماران مبتلا به ایدز و آنهایی که درمان‌های سرکوب‌کننده ایمنی برای اختلالات لنفوپرولیفراتیو دریافت می‌کنند، در معرض بیشترین خطر ابتلا به توکسوپلاسموز حاد هستند. توکسوپلاسموز پس از درمان با آنتی‌بادی‌های علیه فاکتور نکروز تومور (TNF) نیز گزارش شده است. این عفونت ممکن است به علت فعال شدن دوباره عفونت خاموش یا ورود انگل از منابع خارجی مثل خون تزریق شده یا اندام پیوندی پدید آید. تصور می‌شود در افراد مبتلا به ایدز، بیش از ۹۵٪ موارد TE (انسفالیت توکسوپلاسمایی) ناشی از فعال شدن مجدد^۱ عفونت باشد. در بیشتر این موارد انسفالیت وقتی اتفاق می‌افتد که تعداد سلول‌های CD4+ T به زیر ۱۰۰ سلول در μL می‌رسد. در فرد دچار نقص ایمنی، اگر بیماری درمان نشود ممکن است سریعاً به مرگ ختم شود. بنابراین تشخیص صحیح و شروع درمان مناسب برای پیشگیری از عفونت فولمینانت لازم است.

توکسوپلاسموز یک عفونت فرصت‌طلب عمده در CNS افراد مبتلا به ایدز است. گرچه خاستگاه جغرافیایی ممکن است با شیوع عفونت ارتباط داشته باشد، اما ارتباطی با شدت بیماری در میزبان دچار نقص ایمنی ندارد. افراد مبتلا به AIDS که علیه T. گوندی آنتی‌بادی دارند، در معرض خطر بسیار بالای ابتلا به انسفالیت هستند. پیش از پیدایش درمان فعلی ضد رتروویروسی، در ایالات متحده یک سوم از ۱۵ تا ۴۰٪ بیماران بالغ دچار ایدز که مبتلا به عفونت خاموش با این انگل بودند، سرانجام گرفتار انسفالیت توکسوپلاسمایی می‌شدند. انسفالیت توکسوپلاسمایی هنوز هم در افرادی که از مثبت بودن HIV خود مطلع نیستند، می‌تواند تظاهر عفونت باشد.

علائم و نشانه‌های توکسوپلاسموز حاد در بیمار دچار نقص ایمنی عمدتاً در CNS متمرکز است (شکل ۲-۲۲۸). بیش از ۵۰٪ از بیماران علامت‌دار، درگیری داخل مغزی دارند. یافته‌های بالینی در هنگام مراجعه از نقص عصبی کانونی تا غیرکانونی متغیر است. یافته‌های CNS عبارت‌اند از: انسفالوپاتی، مننگوآنسفالیت و ضایعات فضاگیر. بیماران ممکن است تغییر وضعیت هوشیاری (۷۵٪)، تب (۱۰ تا ۷۲٪)، تشنج (۳۳٪)،

توکسوپلاسموز در بیمار دارای ایمنی طبیعی شایع‌ترین تظاهر توکسوپلاسموز حاد لنفادنوپاتی گردنی است. گره‌های لنفی ممکن است منفرد یا متعدد باشند، معمولاً در لمس دردناک نیستند، مجزا هستند و قوام آنها متفاوت است. ممکن است در ناحیه ساب اکسیپیتال، سوپراکلاویکولر، اینگوینال و مدیاستینال نیز لنفادنوپاتی دیده شود. لنفادنوپاتی ژنرالیزه در ۲۰ تا ۳۰٪ از بیماران دارای علامت دیده می‌شود. بین ۲۰ تا ۴۰٪ بیماران دارای لنفادنوپاتی، سردرد، ناخوشی، خستگی و تب (معمولاً درجه حرارت کمتر از 40°C [104°F]) است) نیز دارند. بخش کوچکتري از افراد دارای علامت دچار درد عضلانی، گلودرد، درد شکم، بثورات ماکولوپاپولر، مننگوآنسفالیت و گیجی هستند. عوارض نادر در بیماران دارای ایمنی طبیعی عبارت‌اند از: پنومونی، میوکاردیت، انسفالوپاتی، پریکاردیت و پلی‌میوزیت. علائم و نشانه‌های همراه با عفونت حاد معمولاً طی چند هفته برطرف می‌شوند، گرچه لنفادنوپاتی ممکن است تا چند ماه باقی بماند. در یک اپیدمی، توکسوپلاسموز تنها در ۳ نفر از ۲۵ نفر بیماری که با پزشکان مشورت کردند به درستی تشخیص داده شد. اگر توکسوپلاسموز در تشخیص افتراقی مدنظر باشد، آزمایش‌های معمول و غربالگری سرولولژیک باید قبل از بیوپسی گره لنفی انجام گیرند.

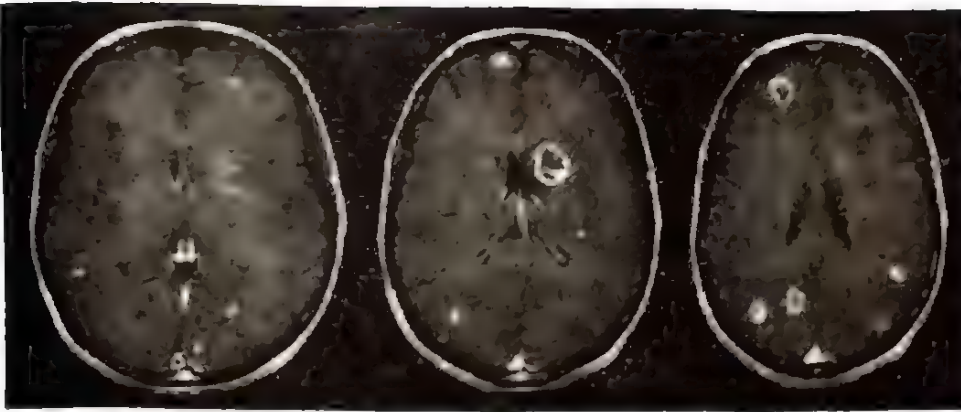
در آمریکای شمالی و اروپا، سه ژنوتیپ رایج T. گوندی وجود دارد اما گونه‌ها در آمریکای جنوبی و مرکزی تنوع ژنتیکی بیش‌تری دارند. ژنوتیپ‌هایی از T. گوندی که در آمریکای جنوبی شایع‌اند، از مواردی که معمولاً در آمریکای شمالی یا اروپا دیده می‌شوند، ویرولانت‌تر هستند. این ژنوتیپ‌ها ممکن است با بیماری حاد یا عودکننده چشمی در افراد با ایمنی سالم مرتبط باشد و ارتباط آن با پنومونیت و سپسیس برق‌آسا در افراد طبیعی از نظر ایمنی ثابت شده است. بنابراین برای تشخیص صحیح باید تاریخچه و اطلاعات کاملاً دقیق از بیمار خصوصاً در مورد مسافرت و کشورهایی که در آن ساکن بوده، کسب شود.

نتایج آزمایش‌های معمول غالباً به استثنای لنفوسیتوز مختصر، ESR^۱ بالا و افزایش جزئی آمینوترانسفرازهای سرم، طبیعی هستند. ارزیابی مایع مغزی - نخاعی (CSF) در مواردی که شواهد انسفالوپاتی یا مننگوآنسفالیت وجود دارد، بالا رفتن فشار داخل جمجمه، افزایش سلول‌های تک هسته‌ای (۱۰ تا ۵۰ سلول در هر میلی‌لیتر)، افزایش اندک غلظت پروتئین و (گاهی) افزایش میزان گاماگلوبولین را نشان می‌دهد. تقویت توالی هدف DNA توکسو پلاسما در CSF توسط PCR برای

1- erythrocyte sedimentation rate

2- recrudescence

شکل ۲-۲۲۸ انسفالیت توکسوپلاسمایی در یک بیمار ۳۶ ساله مبتلا به ایدز. ضایعات متعدد بوسیله اسکن رزونانس مغناطیسی (MRI) نشان داده شده است (افزایش وضوح با گادولینیوم در مدالیتۀ T₁).



سردرد (۵۶٪) و یافته‌های نورولوژیک کانونی (۶۰٪) شامل نقایص حرکتی، فلج اعصاب جمجمه‌ای، اختلالات حرکتی، دیسمتری، نقص میدان بینایی و زبان‌پریشی^۱ را نشان دهند. بیمارانی که نشانه‌های اختلال منتشر فعالیت قشر مغز را دارند، همچنان که بیماری پیشرفت می‌کند نشانه‌های بیماری نورولوژیک کانونی را آشکار می‌کنند. این تغییر وضعیت نه تنها به علت انسفالیت نکرودهنده در نتیجه تهاجم مستقیم انگل به بافت‌ها پدید می‌آید، بلکه عوارض ثانویه مثل واسکولیت، ادم و خونریزی نیز در ایجاد آن دخیل‌اند. شروع عفونت ممکن است از یک فرآیند آهسته در طی چند هفته تا یک تظاهر با نقایص کانونی برق‌آسا مثل همی‌پارزی، همی‌پلژی، نقص میدان بینایی، سردرد موضعی و صرع کانونی متغیر باشد.

گرچه ضایعات ممکن است در هر جایی از CNS دیده شوند، ناحیه‌هایی که بیشتر از همه درگیر می‌شوند عبارت‌اند از: ساقه مغز، گانگلیون‌های قاعده‌ای، غده هیپوفیز و پیوستگاه قشری - بصل‌النخاعی. درگیری ساقه مغزی مجموعه‌ای از اختلالات نورولوژیک شامل فلج اعصاب جمجمه‌ای، دیسمتری و آتاکی را پدید می‌آورد. در صورت عفونت گانگلیون‌های قاعده‌ای، بیماران ممکن است دچار هیدروسفالی، حرکات کره مانند (choreiform) و کره آتوز شوند. توکسوپلاسم معمولاً باعث انسفالیت می‌شود و درگیری مننژها شایع نیست. یافته‌های CSF ممکن است قابل توجه نباشند یا شامل افزایش خفیفی در تعداد سلول‌ها و غلظت پروتئین - ولی نه گلوکز - باشند.

توکسوپلاسموز مغزی باید از سایر عفونت‌های فرصت‌طلب یا تومورهای که در CNS مبتلایان به ایدز دیده می‌شود، افتراق داده شود. تشخیص افتراقی شامل انسفالیت ناشی از هرپس سیمپلکس، مننژیت کریپتوکوکی، لکوانسفالوپاتی پیشرونده چندکانونی^۲ و لنفوم اولیه CNS است. درگیری غده هیپوفیز ممکن است منجر به کاهش تمام هورمون‌های هیپوفیزی و

کاهش سدیم خون در اثر ترشح نامتناسب وازپرسین (هورمون ضدادراری) شود. اختلال عصبی شناختی مرتبط با HIV (HAND) ممکن است به صورت اختلالات شناختی، از دست رفتن توجه و اختلال حافظه تظاهر کند. غالباً بیوپسی مغز در بیمارانی که برای انسفالیت توکسوپلاسمایی تحت درمان قرار گرفته‌اند اما هنوز اختلال کارکرد عصبی دارند، ارگانیزم‌ها را نشان نمی‌دهد.

اتوپسی بیماران آلوده به توکسوپلاسم درگیری ارگان‌های متعدد از جمله ریه‌ها، دستگاه گوارش، لوزالمعده، پوست، چشم‌ها، قلب و کبد را نشان داده است. پنومونی توکسوپلاسمایی ممکن است با پنومونی ناشی از پنوموسیستیس اشتباه شود. درگیری تنفسی معمولاً به شکل تنگی نفس، تب و سرفه بدون خلط تظاهر می‌کند و ممکن است سریعاً منجر به نارسایی تنفسی حاد همراه با هموپتیژی، اسیدوز متابولیک، افت فشار خون و (گاه) انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC) شود. بررسی هیستوپاتولوژیک نشان‌دهنده نکروز و ارتشاح انواع مختلط سلول‌ها است. حضور ارگانیزم‌ها معیار تشخیصی مفیدی است، اما ارگانیزم را در بافت سالم نیز می‌توان یافت. عفونت قلبی در بیشتر موارد بدون علامت است، ولی ممکن است همراه با تامپوناد قلبی یا نارسایی هر دو بطن باشد. عفونت‌های دستگاه گوارش و کبد نیز دیده شده است.

توکسوپلاسموز مادرزادی بین ۴۰۰ تا ۴۰۰۰ از شیرخوارانی که هر سال در ایالات متحده متولد می‌شوند دچار توکسوپلاسموز مادرزادی هستند. عفونت حاد در مادرانی که ت. گوندی را در طول حاملگی کسب می‌کنند، معمولاً بدون علامت است؛ اکثر این زنان در طی غربالگری‌های سرولوژیک

1- aphasia

2- progressive multifocal leukoencephalopathy

درون رنگدانه شبکه ظاهر می‌شوند. ضایعات معمولاً در نزدیکی قطب خلفی شبکه قرار دارند و ممکن است منفرد باشند، اما معمولاً متعدد هستند. ضایعات مادرزادی ممکن است یک طرفه یا دوطرفه باشند و شواهدی از تخریب وسیع شبکه و مشیمیه همراه با فیروز گسترده دارد. در اطراف این نواحی صدمه دیده، شبکه و عروق طبیعی قرار دارند. در بیماران دچار AIDS، ضایعات شبکه غالباً وسیع هستند و نکروز منتشر شبکه دیده می‌شود و هم تاکی‌زوئیت‌های آزاد و هم کیست‌های حاوی برادی‌زوئیت در این نقاط وجود دارند. کوریوریتینیت توکسوپلاسمایی ممکن است پیش‌درآمد پیشرفت به سمت انسفالیت باشد.

■ تشخیص

بافت‌ها و مایعات بدن تشخیص افتراقی توکسوپلاسموز حاد را می‌توان به‌وسیله کشت مناسب، بررسی‌های سرولوژیک و PCR انجام داد (جدول ۱-۲۲۸). PCR اساس تشخیص ارگانیسم‌ها در بافت یا مایعات بیولوژیک است. جداسازی ت. گوندی از خون یا سایر مایعات بدن پس از تلقیح نمونه به حفره‌ی صفاقی موش انجام می‌شود، اما این روش تنها در آزمایشگاه‌های تخصصی موجود است. اگر هیچ انگلی در مایع صفاقی موش ۶-۱۰ روز بعد از تلقیح یافت نشود، تیر سرمی آنتی-توکسوپلاسم را می‌توان ۴ تا ۶ هفته بعد از تلقیح ارزیابی کرد. جداسازی یا PCR ت. گوندی از مایعات بدن بیمار نشانه عفونت حاد است، در حالیکه جداسازی آن از بافت بیوپسی شده، فقط نشان‌دهنده‌ی حضور کیست‌های بافتی است و نباید به عنوان توکسوپلاسموز حاد به غلط تفسیر شود. حضور مداوم انگل در خون بیماران دارای عفونت نهفته بدون علامت، نادر است. بررسی بافتی گره‌های لنفاوی ممکن است تغییرات شاخص ذکر شده را نشان دهد. یافتن تاکی‌زوئیت‌ها در گره‌های لنفاوی تشخیص توکسوپلاسموز حاد را اثبات می‌کند. نشان دادن بافت‌شناسی کیست‌های حاوی برادی‌زوئیت‌ها عفونت قبلی با ت. گوندی را تأیید می‌کند ولی ممکن است نشانه عفونت نهفته باشد تا عفونت حاد.

سرولوژی از آنجایی که برخی تست‌های تشخیصی فقط در آزمایشگاه‌های تخصصی در دسترس هستند، تست سرولوژیک روش معمول تشخیص شده است. تشخیص عفونت حاد با ت. گوندی را می‌توان با شناسایی آنتی‌بادی از نوع IgG و IgM بر

پیش از تولد تشخیص داده می‌شوند. عفونت جفت منجر به عفونت جنین از طریق خون می‌شود. همچنان که حاملگی به پیش می‌رود، نسبت جنین‌هایی که دچار عفونت می‌شوند افزایش یافته، اما شدت بالینی عفونت کمتر می‌شود. گرچه کودکان آلوده در ابتدا ممکن است بدون علامت باشند، باقی‌ماندن ت. گوندی ممکن است در نهایت منجر به فعال شدن مجدد انگل و بیماری بالینی (بیشتر کوریوریتینیت) در چند دهه بعد شود. عواملی که با ناتوانی نسبتاً شدید همبستگی دارند عبارت‌اند از: تأخیر در تشخیص و شروع درمان، هیپوکسی و پایین بودن قند خون نوزاد، نقص شدید بینایی (مبحث عفونت چشمی را در ادامه ببینید)، هیدروسفالی اصلاح نشده و افزایش فشار داخل جمجمه. اگر درمان مناسب انجام گیرد، بیش از ۷۰٪ از کودکان در بررسی‌های بعدی، یافته‌های تکاملی، نورولوژیک و افتالمولوژیک طبیعی دارند. درمان با پیریمتامین، یک سولفونامید و فولینیک اسید به مدت یک سال با عوارض اندکی به خوبی تحمل می‌شود. (مبحث درمان را در ادامه ببینید).

عفونت چشمی تخمین زده می‌شود که عفونت ناشی از ت. گوندی باعث ایجاد ۳۵٪ از موارد کوریوریتینیت در ایالات متحده و اروپا می‌شود. سابقاً گمان می‌رفت که بیشتر درگیری‌های چشمی، ناشی از عفونت مادرزادی باشد. توکسوپلاسموز چشمی در افراد دارای ایمنی طبیعی، بیش از میزانی که در گذشته تصور می‌شد، رخ می‌دهد و با اپیدمی‌های کانونی ردیابی شده با آلودگی آب یا خاک با اوووسیست در ویکتوریا (بریتیش کلمبیا) و آمریکای جنوبی مرتبط شده است. مجموعه‌ای از تظاهرات چشمی از جمله تاری دید، اسکوتوما، فتوفوبی و درد چشم شناخته شده‌اند. درگیری ماکولا همراه با از دست دادن دید مرکزی اتفاق می‌افتد و نیستاگموس ثانویه به ناتوانی در ثابت نگهداشتن چشم‌ها نیز مشاهده می‌شود. درگیری عضلات خارج چشمی ممکن است منجر به اختلال در هماهنگی دو چشم و استرابیسم شود. در نوزادان مشکوک به عفونت مادرزادی باید معاینه چشم انجام گیرد. همچنان که التهاب برطرف می‌شود، بینایی بهبود می‌یابد، اما شعله‌ور شدن ایزودی کوریوریتینیت که به طور پیشرونده بافت شبکه را تخریب کرده و منجر به گلوکوم می‌شود، شایع است. معاینه افتالمولوژیک چشم لکه‌های سفید زرد پنبه مانند را که حاشیه ناواضح پرخونی دارند، نشان می‌دهد. همچنان که ضایعات کهنه می‌شوند، پلاک‌های سفید با مرز مشخص و نقاط سیاه‌رنگی

شرایط بالینی	تشخیص‌های دیگر	خصوصیات افتراقی
سندرم منونوکلئوز	عفونت با ویروس ابشتاین - بار	بررسی سرولوژیک / PCR
	عفونت با سیتومگالوویروس	بررسی سرولوژیک / PCR / بارویروسی
	عفونت با HIV	بررسی سرولوژیک / بارویروسی / آنتی ژن
	عفونت با بارتونلا (بیماری خراش گربه)	بیوپسی (PCR یا کشت) / بررسی
سرولوژیک		
عفونت مادرزادی	لنفوم	بیوپسی
	عفونت با سیتومگالوویروس	PCR
	عفونت با ویروس هرپس سیمپلکس	PCR
	عفونت با ویروس سرخچه	بررسی سرولوژیک
	سیفلیس	بررسی سرولوژیک
	لیستریوز	کشت باکتری
کوربورتینیت در افراد با ایمنی طبیعی	سل	کشت باکتری / PCR
	سیفلیس	بررسی سرولوژیک
	هیستوپلاسموز	بررسی سرولوژیک / کشت / آنتی ژن
کوربورتینیت در ایدز	عفونت با سیتومگالوویروس	معاینه مشخصه
	سیفلیس	بررسی سرولوژیک
	عفونت با ویروس هرپس سیمپلکس	PCR
	عفونت با ویروس واریسلا زوستر	PCR
	عفونت قارچی	کشت / PCR
ضایعات CNS در ایدز	لنفوم یا تومور متاستاتیک	بیوپسی بافت
	آبسه مغزی	بیوپسی / کشت
	لکوانسفالوپاتی پیشرونده چندکانونی	PCR برای ویروس JC
	عفونت قارچی	بیوپسی / کشت / PCR / آنتی ژن
	عفونت مایکوباکتریایی	بیوپسی / کشت / PCR

حاملگی مفید باشد. لازم است که تیتراژ IgM سرم همزمان با IgG اندازه‌گیری شود تا زمان عفونت بهتر مشخص شود؛ روش‌های تعیین این تیتراژ عبارت‌اند از double-sandwich IgM-ELISA یا جذب ایمنی IgM (IgM-ISAGA). هر دوی این روش‌ها اختصاصی و حساس هستند و کمترین میزان نتایج مثبت کاذب را نسبت به بقیه تست‌های تجاری دارند. double-sandwich IgA-ELISA از IgM-ELISA جهت شناسایی عفونت مادرزادی در جنین و نوزاد حساس‌تر است. گرچه نتیجه منفی IgM به

ضد توکسوپلاسم که همزمان در سرم حضور دارند، تعیین کرد. وجود IgA در گردش نیز به نفع عفونت حاد است. تست رنگی ساین - فلدمن، تست آنتی‌بادی فلورسنت غیرمستقیم و الایزا همگی آنتی‌بادی در گردش ضد انگل از نوع IgG را به صورت رضایت‌بخش اندازه می‌گیرند. تیتراژ مثبت IgG (بیش از ۱:۱۰) را می‌توان ۲ تا ۳ هفته پس از عفونت شناسایی کرد. این تیتراژ معمولاً در ۶ تا ۸ هفته به حداکثر می‌رسد و به آهستگی تا یک حد پایه که برای تمام عمر پایدار می‌ماند، نزول می‌کند. رغبت اتصال آنتی‌بادی با گذشت زمان افزایش می‌یابد و می‌تواند در تشخیص زمان شروع عفونت در موارد تشخیصی مشکل در

میزبان مبتلا به نقص ایمنی تشخیص احتمالی آنسفالیت توکسوپلاسمایی در بیماران مبتلا به ایدز براساس تظاهرات بالینی، سابقه تماس (که شاهد آن سرولوژی مثبت است) و ارزیابی‌های رادیولوژیک صورت می‌پذیرد. برای شناسایی عفونت نهفته ت. گوندی در بیماران آلوده به HIV، باید بلافاصله پس از تشخیص عفونت HIV، وجود آنتی‌بادی IgG علیه توکسوپلاسمای مورد ارزیابی قرارگیرد. زمانی که از ملاک‌های فوق استفاده می‌شود، ارزش پیش‌بینی‌کننده آن ۸۰٪ است. بیش از ۹۷٪ بیماران مبتلا به ایدز و توکسوپلاسموز در سرم خود دارای آنتی‌بادی IgG بر ضد ت. گوندی هستند. آنتی‌بادی IgM سرم معمولاً قابل شناسایی نیست. گرچه تیتراژ IgG با عفونت فعال مرتبط نیست، تقریباً همیشه شواهد سرولوژیک عفونت قبل از آنسفالیت توکسوپلاسمایی دیده می‌شوند. بنابراین مهم است وضعیت تمام بیماران آلوده به HIV از نظر آنتی‌بادی ضد توکسوپلاسمای تعیین شود. تیتراژ آنتی‌بادی ممکن است از منفی تا ۱:۱۰۲۴ در بیماران دچار ایدز و آنسفالیت توکسوپلاسمایی متغیر باشد. کمتر از ۳٪ از بیماران در زمان تشخیص آنسفالیت توکسوپلاسمایی هیچ آنتی‌بادی علیه توکسوپلاسمای ندارند.

بیماران دچار آنسفالیت توکسوپلاسمایی اختلالات کانونی یا چندکانونی (multifocal) دارند که به وسیله CT یا MRI قابل شناسایی است. ارزیابی نورورادیولوژیک باید شامل CT سر با دوز دو برابر ماده حاجب باشد. به وسیله این روش ممکن است ضایعات منفرد یا معمولاً متعددی که ماده حاجب را جذب می‌کنند (کمتر از ۲ سانتی‌متر) شناسایی شوند. معمولاً MRI ضایعات متعددی را در هر دو نیمکره نشان می‌دهد، و اغلب با درگیری گانگلیون‌های قاعده‌ای و پیوستگاه قشری - بصل‌النخاعی همراه است؛ MRI نسبت به CT ارزیابی حساس‌تری را در زمینه اثربخشی درمان فراهم می‌آورد (شکل ۲-۲۲۸). این یافته‌ها پاتوگنومونیک عفونت توکسوپلاسمایی نیستند، چرا که ۴۰٪ از لنفوم‌های CNS، چندکانونی هستند و ۵۰٪، حلقه‌ای از افزایش جذب ماده حاجب (ring-enhancing) را نشان می‌دهند. در CT و MRI میزان منفی کاذب تقریباً ۱۰٪ است. یافتن یک ضایعه منفرد در MRI شک به لنفوم اولیه CNS را افزایش می‌دهد (که در آن، ضایعات منفرد چهار برابر محتمل‌تر از آنسفالیت توکسوپلاسمایی است) و لزوم انجام بیوپسی مغز را بیشتر می‌کند. معمولاً برای ارزیابی تشخیص از درمان آزمایشی با داروهای ضد توکسوپلاسمایی استفاده

همراه تیتراژ مثبت IgG نشان دهنده عفونت قدیمی است، IgM می‌تواند بیش از یک سال باقی بماند و نمی‌بایست به عنوان واکنشی به عفونت حاد در نظر گرفته شود. اگر شک به توکسوپلاسموز حاد وجود دارد، می‌توان تست‌های سرولوژیک وسیع‌تری انجام داد. این آزمایشات در ایالات متحده، در آزمایشگاه رمینگتون برای تشخیص تخصصی (با نام قبلی آزمایشگاه سرولوژی توکسوپلاسمای <https://www.sutterhealth.org/pamf/services/lab-pathology/toxoplasma-serology-labulatory>) در دسترس است.

ابزارهای تشخیصی مولکولی رویکردهای تشخیصی مولکولی می‌توانند به طور مستقیم وجود ت. گوندی را، مستقل از پاسخ سرولوژیک، در نمونه‌های زیستی شناسایی کنند. نتایج به دست آمده از PCR حساسیت، اختصاصیت و ارزش بالینی بالایی در تشخیص آنسفالیت توکسوپلاسمایی دارد. تکنولوژی PCR به راحتی در دسترس است. در حالی که بسیار اختصاصی است ولی حساسیت PCR برای مایعات بدن بسته به نوع مایع بدن که آزمایش می‌شود، ممکن است پایین باشد و معمولاً الگوریتم‌های تشخیصی شامل تست سرولوژیک خون یا مایعات بدن می‌باشند. روش PCR در لحظه (Real time)، در صورتی که در دسترس باشد می‌تواند نتایج کمی ارائه کند. نمونه‌ها می‌توانند به وسیله مشخص کردن ژنوتیپ و نیز توالی پلی‌مورفیک، راه را برای تشخیص دقیق سویه موردنظر هموار کنند. مطالعات اپیدمیولوژیک مولکولی با مارکرهای چندشکل در تعیین ارتباط علایم و نشانه‌های بالینی بیماری با ژنوتیپ‌های مختلف ت. گوندی مفید بوده‌اند.

کودکان یا بالغین با ایمنی طبیعی برای بیماری که تنها دچار لنفادنوپاتی است، تیتراژ مثبت IgM نشانه عفونت حاد است و در صورتی که درمان از نظر بالینی لازم باشد، دلیل کافی برای این کار را فراهم می‌آورد (مبحث درمان را در ادامه ببینید). تیتراژ IgM سرم باید مجدداً بعد از سه هفته اندازه‌گیری شود. بالا رفتن تیتراژ IgG بدون افزایش تیتراژ IgM نشان می‌دهد که عفونت وجود دارد ولی حاد نیست. اگر افزایش میزان IgG یا IgM در فرد در حد مرزی باشد، باید مجدداً میزان آنها در ۳ یا ۴ هفته بعد اندازه‌گیری شود.

می‌شود. درمان آنسفالیت توکسوپلاسمایی احتمالی با پیریمتامین به همراه سولفادایازین یا کلیندامایسین در بیش از ۵۰ درصد بیماران تا روز سوم موجب بهبود بالینی قابل اندازه‌گیری می‌شود. لکوکورین برای جلوگیری از سمیت مغز استخوان، تجویز می‌شود. ۲۵ تا روز هفتم بیش از ۹۰٪ بیماران درمان‌شده شواهدی از بهبودی را نشان می‌دهند. در مقابل اگر بیماران پاسخ مناسبی نشان ندهند یا دچار لنفوم باشند، علایم و نشانه‌های بالینی بیماری تا روز هفتم بدتر خواهد شد. بیماران فوق نیازمند انجام بیوپسی مغز یا بدون تغییر در درمان هستند. امروزه این روش می‌تواند به وسیله روش‌های استریوتاکتیک^۱ با هدایت CT، که سبب کاهش احتمال بروز عوارض می‌شود، انجام پذیرد. در ۵۰ تا ۷۵ درصد موارد می‌توان ارگاناسم‌های ت. گوندی را در بیوپسی مغز شناسایی کرد. همچنین تکثیر سلول‌های CSF به وسیلهٔ PCR می‌تواند توکسوپلاسموز را تأیید یا تشخیص‌های دیگر (جدول ۱-۲۲۸) مانند لوکوانسفالوپاتی چندکانونی پیش‌رونده (وجود ویروس JC) یا لنفوم اولیه CNS (وجود ویروس اِشتاین-بار) را مطرح کند.

CT و MRI با کنتراست در حال حاضر روش‌های تصویربرداری استاندارد برای تشخیص TE هستند. همچون موارد دیگر، پاسخ رادیولوژیک ممکن است نسبت به پاسخ بالینی تأخیر داشته باشد. پاک شدن ضایعات ممکن است از ۳ هفته تا ۶ ماه طول بکشد. بعضی از بیماران با وجود بدتر شدن یافته‌های رادیولوژیک، بهبود بالینی را نشان می‌دهند.

عفونت مادرزادی نگرانی اصلی دربارهٔ زن حامله‌ای که شواهدی از عفونت اخیر با ت. گوندی دارد این است که آیا جنین آلوده شده است یا خیر. PCR مایع آمینوتیک برای تشخیص ژن B1 انگل جایگزین نمونه‌گیری از خون جنین شده است. تشخیص سرولوژیک بر اساس وجود آنتی‌بادی IgG یا تیتراژ مثبت IgM پس از هفتهٔ اول زندگی (فاصلهٔ زمانی که ورود آنتی‌بادی از طریق جفت را منتفی می‌کند) است. IgG باید هر ۲ ماه اندازه‌گیری شود. افزایش IgM پس از هفتهٔ اول زندگی نشان‌دهندهٔ عفونت فعال است. با این وجود ۲۵٪ از نوزادان آلوده ممکن است فاقد آنتی‌بادی بوده و در معاینه فیزیکی روتین طبیعی به نظر برسند. بنابراین بررسی چشم و مغز از طریق معاینه افتالمولوژیک، بررسی CSF و بررسی‌های رادیولوژیک در تعیین تشخیص اهمیت دارد.

توکسوپلاسموز چشمی میزان آنتی‌بادی سرم ممکن است با وجود ضایعات فعال چشمی در فوندوس، به خصوص در موارد توکسوپلاسموز مادرزادی، همخوانی نداشته باشد. به طور کلی تیتراژ مثبت IgG (که در صورت لزوم در سرم رقیق نشده اندازه‌گیری می‌شود) به همراه ضایعات تیپیک، تشخیص را اثبات می‌کند. اگر ضایعات تیپیک نباشد و تیتراژ آنتی‌بادی سرم در محدودهٔ مثبت ضعیف باشد، تشخیص فرضی خواهد بود. روش اندازه‌گیری IgG پلی‌کلونال اختصاصی آنتی‌ژن انگل، همچنین PCR اختصاصی انگل می‌تواند تشخیص را آسان سازد. PCR نمونه‌های چشمی از PCR خون عملکرد بهتری دارند. تشخیص همچنین ممکن است توسط وسترن بلات مایع چشمی یا مقایسه آنتی‌بادی مایع چشمی با آنتی‌بادی خون (ضریب گلدمن - ویتمر) داده شود. تشخیص بالینی توکسوپلاسموز چشمی می‌تواند در ۶۰-۹۰ درصد موارد به وسیله‌ی روش‌های آزمایشگاهی مورد تأیید قرار گیرد، این درصد بستگی به مواردی همچون زمان سوراخ کردن اتاقک قدامی و نوع پانل آزمون‌های آنتی‌بادی استفاده شده، خواهد داشت.

درمان

توکسوپلاسموزیس

عفونت مادرزادی

نوزادان مبتلا به عفونت مادرزادی، با پیریمتامین خوراکی (۱mg/kg) روزانه و سولفادایازین خوراکی (۱۰۰mg/kg) روزانه با فولینیک اسید، برای مدت یک سال درمان می‌شود. بسته به علایم و نشانه‌های بیماری، پردنیزون (۱mg/kg روزانه) ممکن است در درمان عفونت مادرزادی استفاده شود. در برخی از ایالات آمریکا و بعضی از کشورها (مثل فرانسه و اتریش) زنان باردار به صورت روتین غربالگری می‌شوند. در دانمارک و ماساچوست نوزادان نیز ممکن است شامل این برنامه شوند. برنامه‌ریزی‌ها و رژیم‌های درمانی در کشورها و مراکز درمانی مختلف، متفاوت هستند. اکثر پزشکان برای درمان زنان باردار مبتلا به توکسوپلاسموز حاد در ابتدای حاملگی اسپیرامایسین را تجویز می‌کنند و برای درمان آن دسته که بعد از هفته ۱۸ بارداری آنتی‌بادی مثبت پیدا می‌کنند یا در مواردی که عفونت اثبات شده در جنین وجود داشته باشد از پیریمتامین/سولفادایازین/فولینیک اسید استفاده می‌کنند. این درمان از

سریعاً کشنده باشد، حتی با وجود سمیت داروهای ضدانسفالیت توکسوپلاسمایی، استفاده از این داروها پیش از استفاده از ART، برای افزایش بقای بیماران لازم بود. در حال حاضر و به علت استفاده از ART و افزایش بقای بیماران ایدزی با این دارو، از میزان بروز انسفالیت توکسوپلاسمایی کاسته شده است.

در آفریقا، عفونت HIV در بسیاری از بیماران پس از ابتلا به عفونت‌های فرصت‌طلب تشخیص داده می‌شوند. بنابراین در صورتی که بخواهیم اثر ART را لمس کنیم، باید این عفونت‌های فرصت‌طلب را به خوبی مدیریت کنیم. بروز انسفالیت توکسوپلاسمایی در مناطق با کمبود منابع به علت عدم وجود مراکزی برای آزمایش‌های سرولوژیک و تصویربرداری، نامشخص است. بیماران مبتلا به ایدز که آنتی‌بادی علیه T. گوندی دارند و تعداد لنفوسیت‌های CD4+ T آنها کمتر از ۱۰۰ عدد در هر میکرولیتر است، باید در مقابل انسفالیت توکسوپلاسمایی تحت درمان پروفیلاکسی قرار گیرند.



در میان داروهای متداول، ترکیب تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول (TMP-SMX) در مناطقی که از نظر منابع فقیر هستند و درمان ارجح پیریمتامین به علاوه سولفادیازین در دسترس نیست، می‌تواند جایگزین مؤثری برای درمان TE باشد. در ایالات متحده پیریمتامین بسیار گران است، بنابراین اگر نتوان به پیریمتامین دسترسی پیدا کرد، بسیاری از پزشکان TMP-SMX را نسخه می‌کنند. دوز روزانه تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول توصیه‌شده در پروفیلاکسی پنومونی پنهوموسیستیس جیروسی (PCP، سابقاً پنوموسیستیس کارینی نامیده می‌شد) (یک قرص با قدرت دوبرابر) علیه انسفالیت توکسوپلاسمایی نیز مؤثر است. اگر بیماران قادر به تحمل TMP-SMX نباشند، رژیم درمانی جایگزین، داپسون - پیریمتامین است، که علیه PCP نیز مؤثر است. آتوواکن با یا بدون پیریمتامین را نیز می‌توان مد نظر داشت. پروفیلاکسی تک‌دارویی با داپسون، پیریمتامین، آزیترومایسین، کلاریترومایسین یا پنتامیدین آئروسول شده احتمالاً کافی نیست. بیماران مبتلا به ایدز که از نظر توکسوپلاسمای سرونگاتیو هستند و برای PCP داروی پروفیلاکسی دریافت نمی‌کنند، اگر تعداد سلول‌های CD4+ T آنها به پایین‌تر از ۱۰۰ عدد در هر میکرولیتر رسیده باشد، باید از نظر وجود آنتی‌بادی IgG علیه توکسوپلاسمای مجدداً بررسی شوند. در صورت مثبت‌شدن آنتی‌بادی در فرد سرونگاتیو (تبدیل سرمی) باید همان‌گونه که

جهاتی مورد بحث است: مطالعات بالینی که شامل تعداد کمی از زنان درمان نشده است، اثربخشی این روش درمانی را در جلوگیری از توکسوپلاسموز مادرزادی اثبات نکرده است. با این حال، مطالعات نشان داده است که درمان در طول حاملگی شدت عفونت را کاهش می‌دهد. بسیاری از زنانی که در سه ماهه‌ی اول حاملگی دچار عفونت می‌شوند خاتمه حاملگی را انتخاب می‌کنند و به آن دسته که حاملگی را خاتمه نمی‌دهند، آنتی‌بیوتیک درمانی پیش از تولد جهت کاهش شدت و تکرار عفونت توکسوپلاسمای در نوزاد توصیه می‌شود. طول مطلوب دوره‌ی درمان در کودک مبتلا به توکسوپلاسموز مادرزادی بدون علامت مشخص نیست، اما بیشتر پزشکان در ایالات متحده، با توجه به بررسی‌های هم‌گروهی که در مطالعه‌ی ملی مشترک مبتنی بر شیکاگو توکسوپلاسموز مادرزادی انجام شده است، درمان این گروه کودکان را برای یک سال ادامه می‌دهند.

عفونت در بیماران با سیستم ایمنی طبیعی

در بالنین و کودکان بزرگتر دارای سیستم ایمنی طبیعی که فقط دچار لنفادنوپاتی هستند، نیازی به درمان اختصاصی وجود ندارد، مگر اینکه گروه فوق دچار علائم پایدار و شدید باشند. بیماران مبتلا به توکسوپلاسموز چشمی معمولاً به مدت ۶ هفته با پیریمتامین به علاوه سولفادیازین یا کلیندامایسین و گاهی پردنیزون درمان می‌شوند. اگر نتوان پیریمتامین را به دست آورد، می‌توان از تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول (TMP-SMX) نیز استفاده کرد (۵mg/kg دو بار در روز براساس TMP). درمان باید تحت نظارت یک چشم‌پزشک آشنا به بیماری توکسوپلاسمای انجام شود. بیماری چشمی می‌تواند بدون درمان خود به خود بهبود یابد، اما درمان به طور خاص برای ضایعات شدید یا ضایعات نزدیک به فووا یا دیسک بینایی در نظر گرفته می‌شود. درمان طولانی مدت با TMP-SMX از عود توکسوپلاسموز چشمی در حالی که فرد بر روی درمان است جلوگیری به عمل می‌آورد و اغلب در افراد با شعله‌وری‌های مکرر در یک دوره یک تا ۲ ساله در نظر گرفته می‌شود. اینکه آیا درمان عواقب طولانی مدت بینایی را بهبود می‌بخشد یا خیر، مشخص نیست.

عفونت در بیماران مبتلا به نقص ایمنی

پروفیلاکسی اولیه بیماران مبتلا به ایدز را در صورت ابتلا به توکسوپلاسموز حاد باید درمان نمود؛ چرا که در بیماران مبتلا به نقص ایمنی توکسوپلاسموز در صورت عدم درمان می‌تواند

■ پیشگیری

تمامی بیماران آلوده به HIV باید از نظر منابع عفونت توکسوپلازما تحت مشاوره قرار گیرند. احتمال ابتلا به عفونت اولیه با توکسوپلازما را می‌توان با نخوردن گوشتی که کاملاً پخته نشده و دوری جستن از مواد آلوده به اوووسیست (مثل جبهه خاک گربه) کاهش داد. به‌طور خاص گوشت گوسفند، گاو، خوک و گوزن باید تا حرارت داخلی 63°C (145°F) پخته شوند که این حرارت در ضخیم‌ترین قسمت برش اندازه‌گیری شده و برای ۳ دقیقه در این دما باشد. گوشت چرخ کرده باید تا دمای 71°C (160°F) پخته شود، در حالی که گوشت ماکیان باید تا دمای 74°C (165°F) پخته شوند. دست‌ها پس از کار در باغ باید کاملاً شسته شوند و تمام میوه‌ها و سبزی‌ها نیز باید به دقت شسته شوند. خوردن صدف خام عامل خطری برای ابتلا به توکسوپلاسموز است، زیرا مکانیسم‌های تغذیه‌ای صدف‌ها^۱ باعث تغلیظ اوووسیست‌ها می‌شود.

اگر بیمار گربه داشته باشد، جبهه‌ی خاک آن باید به‌طور روزانه تمیز یا تعویض شود و این کار ترجیحاً باید توسط افراد منفی و غیرحامله صورت پذیرد؛ بیماران باید پس از تعویض جبهه خاک گربه دست‌هایشان را کاملاً بشویند. جبهه فضولات گربه باید در صورت امکان به‌طور روزانه عوض شود به طوری که اوووسیست‌های تازه دفع شده اسپوردار و عفونی نشوند. بیماران باید تشویق شوند که گربه‌هایشان را داخل خانه نگه دارند و از نگهداری گربه‌های ولگرد خودداری ورزند. گربه‌ها باید فقط با غذاهای کنسرو شده یا خشک شده که در بازار موجود هستند یا غذایی که کاملاً پخته باشد (نه گوشت خام یا نیمه پخته) تغذیه شوند. نیازی نیست که بیماران با گربه‌شان قطع تماس کرده یا گربه‌ها را از نظر توکسوپلاسموز بررسی کنند. خونی که قرار است به افراد دچار نقص ایمنی که علیه ت. گوندی آنتی‌بادی ندارند، تزریق شود باید از لحاظ آنتی‌بادی علیه ت. گوندی مورد بررسی قرار گیرد. گرچه چنین غربالگری سرولوژیکی به صورت معمول انجام نمی‌شود، زنان فاقد آنتی‌بادی در صورتی که در شرایط محیطی قرار داشته باشند که آنها را در خطر عفونت با ت. گوندی قرار دهد، باید طی بارداری از لحاظ شواهد عفونت توکسوپلاسمایی، چندین بار بررسی شوند. افراد HIV مثبت باید کاملاً این اقدامات پیشگیرانه را رعایت کنند.

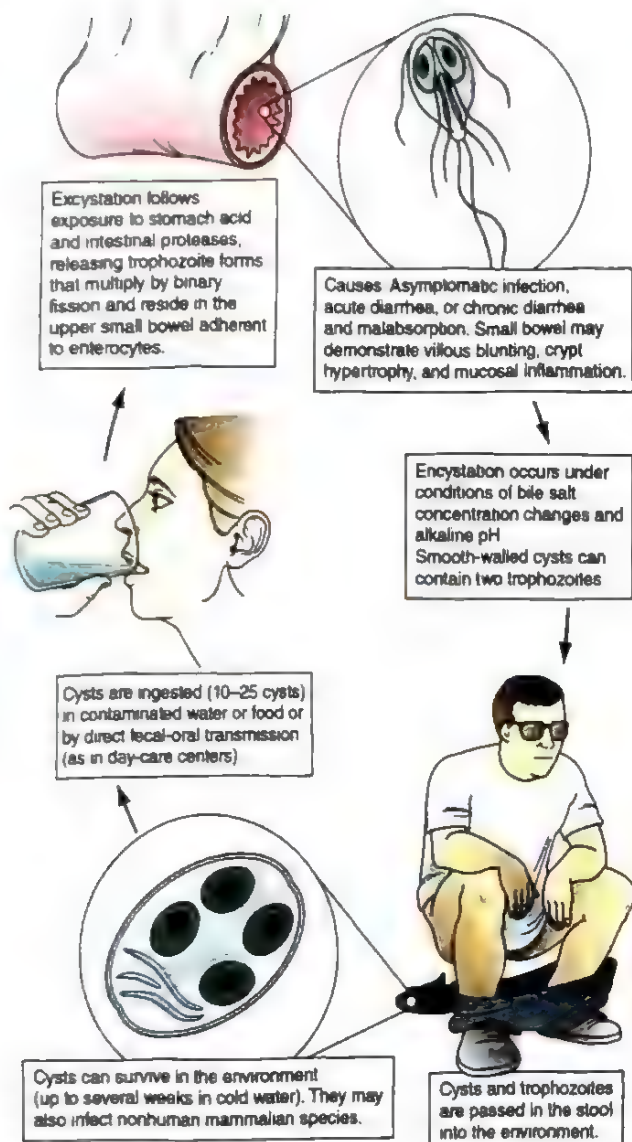
قطع پروفیلاکسی اولیه

مطالعات جاری نشان می‌دهند در بیمارانی که به ART پاسخ داده‌اند و تعداد لنفوسیت CD4^{+} آنها به مدت ۳ ماه بالاتر از ۲۰۰ عدد در هر میکرولیتر بوده است، می‌توان پروفیلاکسی علیه آنسفالیت توکسوپلاسمایی را قطع کرد. گرچه بیمارانی که تعداد لنفوسیت‌های CD4^{+} T آنها کمتر از ۱۰۰ عدد در هر میکرولیتر است در معرض بیشترین خطر بروز TE هستند، اما هنوز این خطر برای زمانی که لنفوسیت‌های CD4^{+} T به حد ۲۰۰-۱۰۰ عدد در هر میکرولیتر افزایش می‌یابد، تعیین نشده است. بنابراین پروفیلاکسی باید تنها زمانی که تعداد سلول‌های CD4^{+} T به بالاتر از ۲۰۰ عدد در هر میکرولیتر می‌رسد قطع شود. قطع درمان موجب کاهش بار مصرفی قرص، احتمال مسمومیت دارویی، تداخلات دارویی، یا بروز پاتوژن‌های مقاوم به دارو و هزینه‌ها می‌شود. در صورتی که تعداد سلول‌های CD4^{+} T مجدداً به پایین‌تر از ۲۰۰-۱۰۰ عدد در هر میکرولیتر برسد، باید درمان پروفیلاکسی مجدداً آغاز شود.

در افرادی که درمان اولیه آنسفالیت توکسوپلاسمایی در آنها کامل شده است درمان باید برای همیشه ادامه یابد، مگر آنکه بهبود وضعیت ایمنی (تعداد سلول‌های CD4^{+} T بالاتر از ۲۰۰ عدد در هر میکرولیتر) به دنبال ART ترکیبی (cART) ایجاد شود. استفاده از درمان ترکیبی با پیریمتامین و سولفادiazین به علاوه لکوروین به این منظور ثمربخش خواهد بود. داروی جایگزین سولفادiazین در این رژیم، کلیندامایسین یا TMP-SMX است.

قطع پروفیلاکسی ثانویه (درمان نگهدارنده)

طولانی مدت بیمارانی که تحت درمان پروفیلاکسی ثانویه برای TE هستند، در صورتی که درمان اولیه بر علیه TE در آنها کامل شده باشد، بدون علامت باقی بمانند، و شواهدی از بازگشت فعالیت ایمنی داشته باشند، در معرض خطر پایینی از نظر عود بیماری قرار دارند. تعداد لنفوسیت‌های CD4^{+} T در افراد مبتلا به عفونت HIV، برای حداقل ۶ ماه پس از cART، باید بیش از ۲۰۰ سلول در میکرولیتر باشد. پیشنهاد فوق براساس اطلاعات وسیع‌تری که نشان‌دهنده بی‌خطر بودن قطع پروفیلاکسی ثانویه بر علیه سایر عفونت‌های فرصت‌طلب در طول مراحل پیشرفته عفونت HIV بوده، صورت گرفته است. تکرار MRI مغزی توصیه شده است. اگر تعداد لنفوسیت‌های CD4^{+} T به کمتر از ۲۰۰ عدد هر



چرخه زندگی ژیاودییا.

شکل ۱- ۲۲۹

نمی‌شود. تروفوزوئیت‌ها در لومن روده به شکل آزاد می‌مانند یا توسط یک صفحه مکشی شکمی به اپی‌تلیوم مخاط متصل می‌شوند. هنگامی که تروفوزوئیت با شرایط متغیر مواجه می‌شود، یک کیست مشخص از نظر مورفولوژیک تشکیل می‌دهد. این کیست مرحله‌ای از زندگی انگل است که معمولاً در مدفوع یافت می‌شود. در مدفوع شل یا آبکی ممکن است تروفوزوئیت‌ها دیده شده و حتی غالب باشند، اما این کیست مقاوم است که در بیرون از بدن زنده می‌ماند و مسئول انتقال بیماری است. کیست‌ها تحمل گرما یا خشک شدن را ندارند، اما ماه‌ها در آب سرد تازه زنده می‌مانند. تعداد کیست‌هایی که دفع می‌شوند بسیار متغیر است، ولی می‌تواند به ۱۰۷

1- *G. duodenalis*2- *G. lamblia*3- *Giardia intestinalis*

■ برای مطالعه بیشتر

CORTÉS JA et al: Approach to ocular toxoplasmosis including pregnant women. *Curr Opin Infect Dis* 32:426, 2019.

JONES JL et al: *Toxoplasma gondii* infection in the United States, *Am J Trop Med Hyg* 98:551 2018.

PEYRON F et al: Congenital toxoplasmosis in France and the United States: One parasite, two diverging approaches. *PLoS Negl Trop Dis* 11:e0005222, 2017.

SCHUMACHER AC et al: Toxoplasmosis outbreak associated with *Toxoplasma gondii*-contaminated venison high attack rate, unusual clinical presentation, and atypical genotype. *Clin Infect Dis* 72:1557, 2021.

WANG ZD et al: Prevalence and burden of *Toxoplasma gondii* infection in HIV-infected people: A systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV* 4:e177, 2017.

عفونت‌های تک‌یاخته‌ای روده و تریکومونیاژیس

۲۲۹

Peter F. Weller

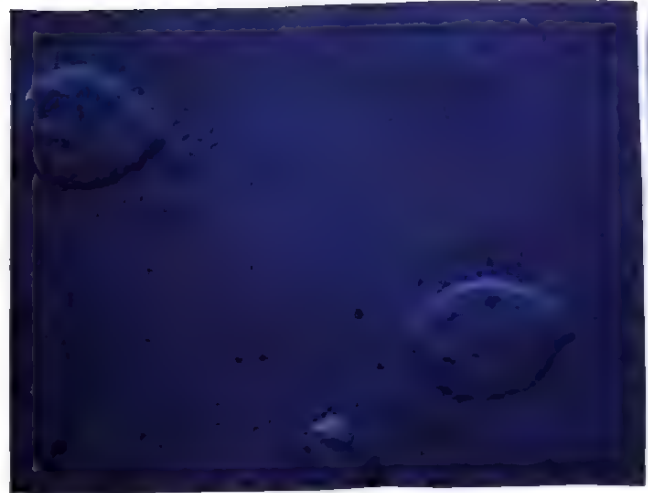
عفونت‌های پروتوزوایی

■ ژیاودیازیس

ژیاودیازیس دئودنالیس^۱ (ژیاودیا لامبلیا^۲ و ژیاودیا اینتستینالیس^۳ هم گفته می‌شود) یک انگل تک‌یاخته‌ای جهانی است که در روده کوچک انسان و سایر پستانداران زندگی می‌کند. ژیاودیازیس یکی از شایع‌ترین بیماری‌های انگلی چه در کشورهای توسعه‌یافته و چه در حال توسعه در تمام جهان است و باعث ایجاد بیماری روده‌ای و اسهال هم به صورت اندمیک و هم به صورت اپیدمیک می‌شود.

چرخه زندگی و اپیدمیولوژی (شکل ۱- ۲۲۹) عفونت

پس از بلع کیست‌ها، که در برابر شرایط محیطی مقاوم‌اند، پدید می‌آید. این کیست‌ها در روده کوچک از حالت کیستی خارج شده و تروفوزوئیت‌های تازکداری را آزاد می‌کنند (شکل ۲- ۲۲۹) که با تقسیم دوتایی تکثیر می‌شوند. ژیاودیازیس یک پاتوزن قسمت ابتدایی روده کوچک باقی می‌ماند و از طریق خونی منتشر



شکل ۲-۲۲۹ ترو فوزوئیت‌های تارک‌دار و دوهسته‌ای ژیا ردیا.

است. عفونت‌های انسانی در اثر مجموعه‌های A و B به وجود می‌آیند، در حالی که سایر مجموعه‌ها در دیگر حیوانات نظیر گربه‌ها و سگ‌ها، شایع‌تر هستند. مانند سگ‌های آبی که از مخازن دخیل در اپیدمی‌ها هستند، سگ‌ها و گربه‌ها نیز با مجموعه‌های A و B آلوده می‌شوند؛ این مشاهده، هم مطرح کننده این است که این حیوانات ممکن است از منابع انسانی آلوده شده باشند و هم اینکه آنها ممکن است منابعی برای عفونت‌های انسانی بیشتر باشند.

ژیا ردیا، مانند کریپتوسپوریدیوز، به علت هزینه راه‌اندازی سیستم‌های تصفیه آب مورد نیاز برای پیشگیری از اپیدمی‌های ناشی از آب، هزینه درمان اپیدمی‌ها که در جوامع بزرگ به وقوع می‌پیوندند و هزینه‌ی ارزیابی و درمان عفونت‌های اندمیک، بار اقتصادی سنگینی دارد.

پاتوفیزیولوژی علت اینکه برخی، و نه همه افراد آلوده دچار تظاهرات بالینی می‌شوند و مکانیسم‌هایی که ژیا ردیا توسط آنها کارکرد روده کوچک را تغییر می‌دهد، عمدتاً شناخته شده نیست. گرچه تروفوزوئیت‌ها به اپیتلیوم می‌چسبند، ولی تهاجم ندارند اما ممکن است باعث آپوپتوز سلول‌های روده‌ای، اختلال عملکرد سد اپیتلیومی، و ناهنجاری‌های جذب و ترشح سلول‌های اپیتلیومی شوند. پدید آمدن عدم تحمل لاکتوز و سوءجذب شدید در اقلیتی از بالغین و کودکان آلوده، شواهد بالینی هستند که از دست رفتن فعالیت آنزیمی حاشیه مسواکی اپیتلیوم را نشان می‌دهند. در بیشتر عفونت‌ها ظاهر روده تغییر نمی‌کند، اما در بیماران علامت‌دار دچار عفونت مزمن - یافته‌های هیستوپاتولوژیک (از جمله مسطح شدن پرزها) و تظاهرات بالینی شبیه اسپروی گرمسیری و بیماری روده‌ای ناشی از حساسیت به گلوتن هستند. پاتوژن اسهال در ژیا ردیا شناخته نشده است.

سیر طبیعی عفونت ژیا ردیایی بسیار متغیر است. عفونت ممکن است بدون علامت، گذرا، راجعه یا مزمن باشد. انگل‌های ژ. دثودنالیس از نظر ژنوتیپ متنوع هستند، و این تنوع ممکن است در سیرهای گوناگون عفونت مؤثر باشد. انگل می‌تواند به اندازه فاکتورهای میزبان در تعیین سیر عفونت و بیماری مؤثر باشد. در عفونت انسانی پاسخ‌های ایمنی هومورال و سلولی هر دو فعال می‌شوند، اما نقش دقیق آنها در کنترل عفونت و/یا بیماری‌زایی مشخص نیست. از آنجا که بیماران دچار هیپوگاماگلوبولینمی از عفونت شدید و طولانی که به سختی به

عدد به ازای هر گرم مدفوع برسد. بلع حتی ۱۰ کیست برای ایجاد عفونت در انسان کافی است. از آنجا که کیست‌ها در هنگام دفع بیماری‌زا هستند، انتقال فرد به فرد هنگامی که بهداشت دفع رعایت نمی‌شود، اتفاق می‌افتد. ژیا ردیا به خصوص در مهدکودک‌ها شایع است؛ انتقال فرد به فرد همچنین در سایر مؤسساتی که بهداشت دفع در آنها رعایت نمی‌شود و در تماس مقعدی - دهانی نیز اتفاق می‌افتد. اگر غذا پس از پختن یا آماده‌سازی با کیست‌های ژیا ردیا آلوده شود، انتقال از طریق غذا نیز اتفاق می‌افتد. انتقال از راه آب مسئول عفونت‌های دوره‌ای (مثلاً در افراد مقیم کمپ و سایر مسافران) و نیز اپیدمی‌های وسیع در نواحی شهری است. آب سطحی، از چشمه‌های کوهستانی گرفته تا مخازن بزرگ شهری، ممکن است با کیست‌های ژیا ردیای موجود در مدفوع آلوده شود. میزان اندک کیست‌های لازم برای انتقال عفونت، بقای طولانی مدت کیست‌ها در آب سرد و مقاومت کیست‌ها در برابر روش‌های کلر زدن معمول که برای کنترل باکتری‌ها کافی هستند، همه بر میزان انتقال از طریق آب می‌افزایند. کیست‌های زنده را می‌توان با جوشاندن یا تصفیه آب ریشه‌کن کرد.

ژیا ردیا (همانند کریپتوسپوریدیوم؛ به مطالب بعدی توجه کنید)، از عوامل شایع ایجاد اپیدمی‌های گاستروانتریت ناشی از آب در ایالات متحده شناخته شده است؛ این بیماری در کشورهای در حال توسعه نیز شایع است و عفونت می‌تواند توسط مسافران به این کشورها نیز اخذ شود. چندین ژنوتیپ یا مجموعه از ژ. دثودنالیس شناخته شده

می‌تواند شرایط را در بیماری‌های روده‌ای که از قبل وجود داشته‌اند (نظیر فیروز کیستیک) پیچیده‌تر کند. ژیا‌ردیا می‌تواند در مبتلایان به ایدز، بیماری روده‌ای ایجاد کند، که مقاوم به درمان است.

تشخیص (جدول ۱-۲۲۹) ژیا‌ردیاز با شناسایی آنتی‌ژن‌های انگل در مدفوع، با شناسایی کیست در مدفوع، یا شناسایی تروفوزوئیت در مدفوع یا روده کوچک یا با تست تکثیر نوکلئیک اسید (NAAT)^۱ تشخیص داده می‌شود. کیست‌ها بیضی شکلند و اندازه آنها $7-10\mu m$ در $8-12\mu m$ است و به طور مشخص چهار هسته دارند. تروفوزوئیت‌ها مسطح و به شکل گلابی بوده و قسمت خلفی آنها محدب است و دو هسته و چهار جفت تاژک دارند (شکل ۲-۲۲۹). گاهی اوقات اثبات تشخیص مشکل است. از آزمایش مستقیم مدفوع تازه یا خوب نگهداری شده و همچنین روش‌های تلغیظ باید استفاده شود. از آنجا که میزان دفع کیست متغیر است و در بعضی مواقع قابل شناسایی نیست، آزمایش مکرر مدفوع، نمونه‌برداری از محتویات دوازدهه و بیوپسی روده باریک ممکن است برای شناسایی انگل لازم باشند. آزمایش تشخیص آنتی‌ژن انگل در مدفوع حداقل به اندازه آزمایش میکروسکوپی خوب حساسیت و ویژگی دارد و آسان‌تر انجام می‌شود. NAAT‌های جدیدتر بسیار حساس هستند.

درمان

ژیا‌ردیاز

میزان معالجه با مصرف مترونیدازول (سه بار در روز 250mg برای ۵ روز) معمولاً بیش از ۹۰٪ است. ممکن است تینیدازول (۲ گرم یک بار به صورت خوراکی) مؤثرتر از مترونیدازول باشد. نیتازوکسانید (500mg دو بار در روز به مدت ۳ روز) داروی جایگزین دیگر برای درمان ژیا‌ردیاز است. پاروموایسین یک آمینوگلیکوزید خوراکی است که جذب خوبی ندارد و می‌توان از آن در بیماران علامت‌دار حامله استفاده کرد؛ اما اطلاعات موجود در خصوص میزان کارایی این دارو در ریشه‌کن کردن عفونت محدود است.

تقریباً تمام بیماران به درمان جواب داده و معالجه می‌شوند، گرچه در بعضی از آنهایی که ژیا‌ردیاز مزمن دارند بهبود علائم بیماری پس از ریشه‌کن شدن ژیا‌ردیا مدتی طول می‌کشد. علائم باقیمانده در این دسته از بیماران

درمان جواب می‌دهد رنج می‌برند، به نظر می‌رسد که پاسخ ایمنی هومورال مهم باشد. استعداد بیشتر کودکان برای ابتلا به عفونت نسبت به بزرگسالان و افراد تازه آلوده شده نسبت به جمعیتی که آلودگی مزمن دارند، به این موضوع اشاره دارد که پاسخ ایمنی نسبی که حداقل تا حدی محافظت‌کننده است ممکن است به وقوع بپیوندد.

تظاهرات بالینی تظاهرات بیماری ناشی از ژیا‌ردیاز از حالت حامل بدون علامت تا اسهال فولمینانت (برق‌آسا) و سوء‌جذب متغیر است. بیشتر افراد آلوده بدون علامت هستند، اما در اپیدمی‌ها نسبت موارد علامت‌دار ممکن است بالاتر باشد. علائم ممکن است به صورت تدریجی یا ناگهانی بروز کنند. در افراد مبتلا به ژیا‌ردیاز حاد، علائم پس از یک دوره کمون که حداقل ۵ تا ۶ روز و معمولاً ۱ تا ۳ هفته طول می‌کشد، پدید می‌آیند. علائم برجسته اولیه عبارت‌اند از: اسهال، درد شکم، نفخ، آروغ زدن، دفع زیاد گاز، تهوع و استفراغ. گرچه اسهال شایع است تظاهرات مربوط به قسمت فوقانی روده مثل تهوع، استفراغ، نفخ و درد شکم ممکن است غالب باشند. طول دوره ژیا‌ردیاز حاد معمولاً بیش از یک هفته است، گرچه اسهال معمولاً تخفیف می‌یابد. افراد دچار ژیا‌ردیاز مزمن ممکن است یک دوره علامت‌دار حاد را قبلاً تجربه کرده یا نکرده باشند. اسهال لزوماً علامت برجسته‌ای نیست، اما افزایش دفع گاز، مدفوع شل، آروغ بدبو و (در بعضی موارد) کاهش وزن رخ می‌دهد. علائم ممکن است مداوم یا دوره‌ای باشند و ممکن است سال‌ها طول بکشند. بعضی افراد که علائم نسبتاً خفیفی برای مدت طولانی دارند، میزان ناراحتی خود را تنها در نگاه به گذشته درک می‌کنند. تب، وجود خون و/یا بلغم در مدفوع و سایر علائم و نشانه‌های کولیت شایع نیستند و تشخیص دیگر یا بیماری همزمان دیگری را مطرح می‌کنند. علائم متناوب ولی مکرر هستند و به تدریج بیمار را ناتوان می‌کنند، که در نقطه مقابل علائم ناتوان‌کننده حاد بسیاری از عفونت‌های باکتریایی روده‌ای قرار داد. به خاطر شدت کمتر و تمایل به سیر مزمن بیماری، افراد ممکن است دیر به پزشک مراجعه کنند؛ در عین حال بیماری ممکن است شدید بوده و به سوء‌جذب، کاهش وزن، عقب‌ماندن رشد در کودکان و دهیدراتاسیون منجر شود. تعدادی از تظاهرات خارج روده‌ای نیز توصیف شده‌اند، مثل کهیر، یووئیت قدامی و آرتریت؛ اما اینکه علت آنها ژیا‌ردیاز یا بیماری‌های همزمان دیگری بوده است، روشن نیست.

ژیا‌ردیاز می‌تواند در بیماران دچار هیپوگاما گلوبولینمی، شدید باشد و

جدول ۲۲۹-۱. تشخیص عفونت‌های روده‌ای تک یا خفته‌ای

انگل	مدفوع O+P	رنگ آمیزی اسید فاست مدفوع	ایمنواسی انتی ژن مدفوع	NAATS مدفوع	دیگر موارد
زیاردیا	+		+	+	DFA
کریتوسپوریدیوم	±	+	+	+	DFA
میتوایزوسپورا	±	+		+	
سیکلوسپورا	±	+		+	
Dientamoeba	±		+	+	
بالانتیدیوم	+				
میکروسپوریدیا	-			+	رنگ آمیزی‌های اختصاصی مدفوع، بیوپسی‌های بافتی

اختصارات: DFA، سنجش ایمونوفلوئورسانس مستقیم؛ NAATs، تست‌های تقویت اسید نوکلئیک؛ O+P، انگل‌ها و تخم‌های معمولی

چرخه‌ی زندگی و اپیدمیولوژی گـ

کریتوسپوریدیوم در تمام مناطق جهان گسترده شده‌اند. کریتوسپوریدیوز از راه بلع اووسیست‌ها (۵۰٪ دوز عفونی معادل است با حدود ۱۳۲ اووسیست کک. پارووم در افراد غیرایمن) که اسپوروزوئیت‌ها را آزاد می‌کنند، منتقل می‌شود. اسپوروزوئیت‌ها به نوبه خود به درون سلول‌های اپیتلیالی روده وارد شده و آنها را آلوده می‌کنند. مراحل بعدی تکامل انگل شامل چرخه‌های غیرجنسی و جنسی هستند که اشکالی از انگل را به وجود می‌آورند که قادر به آلوده کردن سایر سلول‌های اپی‌تلیومی و تولید اووسیست‌هایی که همراه با مدفوع دفع می‌شوند، هستند. گونه‌های کریتوسپوریدیوم تعدادی از حیوانات را آلوده می‌کنند و کک. پارووم می‌تواند از حیوانات آلوده به انسان منتقل شود. از آنجا که اووسیست‌ها موقعی که در مدفوع باشند فوراً آلوده کننده‌اند، انتقال فرد به فرد در مهدکودک‌ها و بین افرادی که در یک خانه هستند و افرادی که خدمات پزشکی ارائه می‌دهند، صورت می‌گیرد. انتقال از راه آب (به خصوص در مورد کک. هومینیس) عامل عفونت در مسافران و اپیدمی‌های با منبع مشترک است. اووسیست‌ها کاملاً مقاوم هستند و در مقابل روش‌های معمول کلرزنی مقاوم‌اند. هم آب آشامیدنی و هم آب‌های غیرآشامیدنی (مثل استخرها و سرسره‌های آبی) به طور افزایش‌یابنده‌ای به عنوان منابع عفونت شناخته شده‌اند.

نشانگر ترمیم دیرتر آنزیم‌های سلول‌های حاشیه مسواکی است. عفونت تداوم یافته را باید با بررسی مدفوع پیش از درمان مجدد، اثبات کرد. آنهایی را که بعد از درمان‌های مکرر معالجه نمی‌شوند باید از نظر آلودگی مجدد به وسیله افراد خانواده، افرادی که تماس شخصی نزدیک با آنها دارند و منابع محیطی و نیز از نظر هیپوگاماگلوبولینمی ارزیابی کرد. در موارد مقاوم به درمان‌های متعدد، درمان طولانی مدت با مترونیدازول (۷۵۰mg سه بار در روز برای ۲۱ روز) یا درمان با ترکیب متگیری از داروهای متعدد، موفق بوده است.

پیشگیری می‌توان با استفاده انحصاری از آب و غذای غیرآلوده و نیز مراقبت از بهداشت شخصی در هنگام نگهداری از کودکان، از زیاردیاز پیشگیری کرد. جوشاندن یا تصفیه آب بالقوه آلوده می‌تواند از عفونت پیشگیری کند.

■ کریتوسپوریدیوز

انگل کریتوسپوریدیوم که از گروه کوکسیدیا است، یک عامل اسهال خودمحدودشونده در افراد دارای ایمنی طبیعی به شمار می‌رود، ولی اسهال آن می‌تواند در بین بیماران دچار ایدز یا سایر انواع نقص ایمنی، شدید باشد. دو گونه کریتوسپوریدیوم، کریتوسپوریدیوم پارووم^۱ و کریتوسپوریدیوم هومینیس^۲ عامل اکثر عفونت‌های انسانی است.

کوچک و به میزان کمتری، روده بزرگ به وسیله میکروسکوپ نوری و الکترونی کریتوسپوریدیوم‌ها را در سطح رآسی اپی‌تلیوم روده شناسایی کرد.

درمان

کریتوسپوریدیوزیس

نی‌تازوکسانید که توسط FDA ایالات متحده برای درمان کریتوسپوریدیوزیس تأیید شده است، به شکل قرص برای بزرگسالان (۵۰۰mg) دو بار در روز به مدت ۳ روز) و به شکل شربت برای کودکان در دسترس است. این درمان تاکنون در درمان بیماران دچار سرکوب ایمنی یا افراد آلوده به HIV مؤثر نبوده است، اما ارتقای وضعیت ایمنی بیماران با استفاده از درمان‌های ضد رتروویروسی اغلب موجب بهبود کریتوسپوریدیوزیس می‌شود. علاوه بر این، درمان شامل مراقبت‌های حمایتی به شکل جایگزینی آب و الکترولیت‌ها و تجویز داروهای ضد اسهال است. انسداد مجاری صفراوی ممکن است نیاز به پاپیلوتومی یا کار گذاشتن T-tube داشته باشد. برای پیشگیری باید از مواجهه با اوو سیست‌های عفونی موجود در مدفوع انسان یا حیوان خودداری کرد. ممکن است استفاده از فیلترهای آب کوچکتر از یک میکرونی، میزان کسب عفونت از راه آب آشامیدنی را به حداقل برساند.

سیستوایزوسپوریزان

سیستوایزوسپورا بلی^۱ یک انگل کوکسیدیایی است که باعث ایجاد بیماری روده‌ای در انسان‌ها می‌شود. عفونت در نتیجه بلع اوو سیست‌ها بوجود می‌آید و پس از آن انگل به سلول‌های اپیتلیال روده حمله‌ور شده و چرخه‌های تکامل جنسی و غیرجنسی را طی می‌کند. اوو سیست‌هایی که در مدفوع وجود دارند بلافاصله آلوده کننده نیستند، بلکه باید یک دوران بلوغ را طی کنند.

گرچه س. بلی بسیاری از حیوانات را آلوده می‌کند، آگاهی اندکی در مورد اپیدمیولوژی یا شیوع این انگل در میان انسان‌ها وجود دارد. انگل در کشورهای گرمسیری و نیمه‌گرمسیری شایع‌ترین است. عفونت‌های حاد می‌تواند ناگهانی با تب، درد شکم و اسهال غیرخونی آبکی شروع شده و هفته‌ها یا ماه‌ها طول بکشند. در افراد دچار ایدز یا سایر انواع نقص ایمنی،

پاتوفیزیولوژی گرچه سلول‌های اپیتلیال روده، کریتوسپوریدیوم را در یک واکوئل داخل سلولی جای می‌دهند، اما چگونگی ایجاد اسهال ترش‌حی مشخص نیست. هیچ تغییر پاتولوژیک شاخصی در نمونه‌های بیوپسی دیده نمی‌شود. انتشار عفونت در محل اصلی آن یعنی روده کوچک ممکن است موضعی و پراکنده باشد. در بعضی موارد کریتوسپوریدیوم‌ها در حلق، معده و روده بزرگ و در برخی موارد در مجاری تنفسی دیده می‌شود. درگیری مجاری صفراوی به خصوص در بیماران مبتلا به ایدز می‌تواند تنگی پاپیلر، کلانژیت اسکروزان یا کوله‌سیستیت ایجاد کند.

تظاهرات بالینی

عفونت‌های بدون علامت می‌تواند هم در افراد دچار ضعف ایمنی و هم در افراد طبیعی دیده شود. در افراد دارای ایمنی طبیعی علائم پس از یک دوره کمون تقریباً یک هفته‌ای پدید می‌آیند و عمدتاً عبارت‌اند از اسهال آبکی بدون خون که گاه با درد شکم، تهوع، بی‌اشتهایی، تب و/یا کاهش وزن همراه است. در این میزبانان، بیماری معمولاً بعد از یک تا دو هفته فروکش می‌کند. در حالیکه در میزبان دچار نقص ایمنی (به خصوص مبتلایان به ایدز با تعداد سلول‌های CD4+ کمتر از ۱۰۰ عدد در هر میکرولیتر) اسهال می‌تواند مزمن، پایدار و به نحو مشخصی دارای حجم زیاد باشد و منجر به دفع مقادیر قابل توجهی آب و الکترولیت شود. حجم مدفوع ممکن است از ۱ تا ۲۵ لیتر در روز متغیر باشد. کاهش وزن، لاغری، و درد شکم ممکن است شدید باشد. درگیری مجاری صفراوی می‌تواند به صورت درد در ناحیه میانی اپی‌گاستر یا ربع فوقانی راست شکم تظاهر کند.

تشخیص

(جدول ۱-۲۲۹) ارزیابی معمولاً با آزمایش مدفوع از نظر اوو سیست‌های کوچک که ۴-۵µm قطر دارند و از مراحل مدفوعی اغلب سایر انگل‌ها کوچکتر هستند، شروع می‌شود. چون در بررسی‌های معمولی مدفوع برای یافتن تخم و انگل (O+P) نمی‌توان کریتوسپوریدیوم را شناسایی کرد، درخواست تست‌های اختصاصی الزامی است. در صورت استفاده از چند روش (بر روی نمونه‌هایی که در روزهای مختلف به دست آمده است) از جمله رنگ‌آمیزی اسیدفاست اصلاح شده و ایمونوفلورسانس مستقیم و آنزیم ایمونواسی می‌توان دقت شناسایی انگل را افزایش داد. NAAT‌ها نیز مورد استفاده قرار می‌گیرند. همچنین می‌توان با بررسی نمونه‌های بیوپسی روده

خستگی مزمن و کاهش وزن باشد. اسهال ممکن است بیش از یک ماه دوام داشته باشد. سیکلوسپورا می‌تواند در بیماران آلوده به HIV بیماری روده‌ای ایجاد کند.

این انگل در نمونه‌های بیوپسی روده کوچک در سلول‌های اپیتلیال قابل مشاهده است و به روشی ناشناخته ایجاد اسهال ترشحی می‌کند. عدم حضور خون و گلبول‌های سفید در مدفوع نشان می‌دهد که بیماری ناشی از سیکلوسپورا به علت تخریب مخاط روده‌ی کوچک اتفاق نمی‌افتد. تشخیص (جدول ۲۲۹-۱) با شناسایی اووسیست‌های کروی به اندازه $8-10\mu m$ در مدفوع صورت می‌گیرد؛ اما بررسی O (ova) و P (parasite) روتین مدفوع کافی نیست. برای شناسایی اووسیست‌ها باید بررسی‌های اختصاصی مدفوع درخواست شود؛ این اووسیست‌ها به نحو متغیری در تست اسید - فاست دیده می‌شوند و هنگامی که با میکروسکوپ نوری اشعهٔ ماوراء بنفش دیده شوند حالت فلورسنت دارند. اثبات شده است که NAAT‌ها، حساس هستند چه بیمار به کشورهای دیگر مسافرت کرده باشد و چه نکرده باشد، سیکلوسپوریاژیس باید در تشخیص افتراقی اسهال طولانی مدت مورد توجه قرار گیرد.

درمان

سیکلوسپوریاژیس

سیکلوسپوریاژیس با تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول ($160/800\text{mg}$) دو بار در روز برای ۷ تا ۱۰ روز) درمان می‌شود. اما بیماران دچار HIV ممکن است بعد از این درمان عود نشان بدهند و در نتیجه به درمان سرکوب‌کننده و نگهدارنده طولانی مدت نیاز داشته باشند.

■ میکروسپورییدیوزیس

میکروسپوریدیایا پروتوزوای اسپورساز و داخل سلولی اجباری هستند که بسیاری از حیوانات را آلوده می‌کنند و به عنوان عامل بیماری در انسان، به خصوص عفونت فرصت‌طلب در ایدز شناسایی شده‌اند. میکروسپوریدیایا اعضای یک شاخه مشخص، یعنی میکروسپورا (Microspora) هستند که ده‌ها جنس و صدها گونه انگل را دربرمی‌گیرد. انواع مختلف میکروسپوریدیایا از روی چرخهٔ زندگی تکاملی، خصوصیات فراساختاری و طبقه‌بندی مولکولی بر اساس RNA ریبوزومی، از یکدیگر تشخیص داده می‌شوند. چرخه‌ی زندگی پیچیده‌ی انگل منجر به تولید اسپورهای عفونی می‌شود (شکل ۳-۲۲۹). در حال حاضر

عفونت اغلب خودبخود محدود نمی‌شود، بلکه به شکل اسهال مزمن آبکی حجیم بوده و به کریتوسپوریدیوزیس شباهت دارد. ائوزینوفیلی، که در سایر عفونت‌های پروتوزوایی روده دیده نمی‌شود، ممکن است وجود داشته باشد. تشخیص (جدول ۲۲۹-۱) معمولاً با شناسایی اووسیست‌های بزرگ (حدود $25\mu m$) در مدفوع به‌روش رنگ‌آمیزی اسید فاست اصلاح‌شده مشخص می‌شود. دفع اووسیست ممکن است به تعداد کم و متناوب باشد؛ اگر آزمایش‌های متعدد مدفوع منفی باشد، نمونه‌برداری از محتویات دئودنوم به روش آسپیراسیون یا بیوپسی رودهٔ کوچک (که غالباً با میکروسکوپ الکترونی بررسی می‌شود) ممکن است لازم باشد. NAAT، ابزار تشخیصی جدیدتر و امیدبخش است.

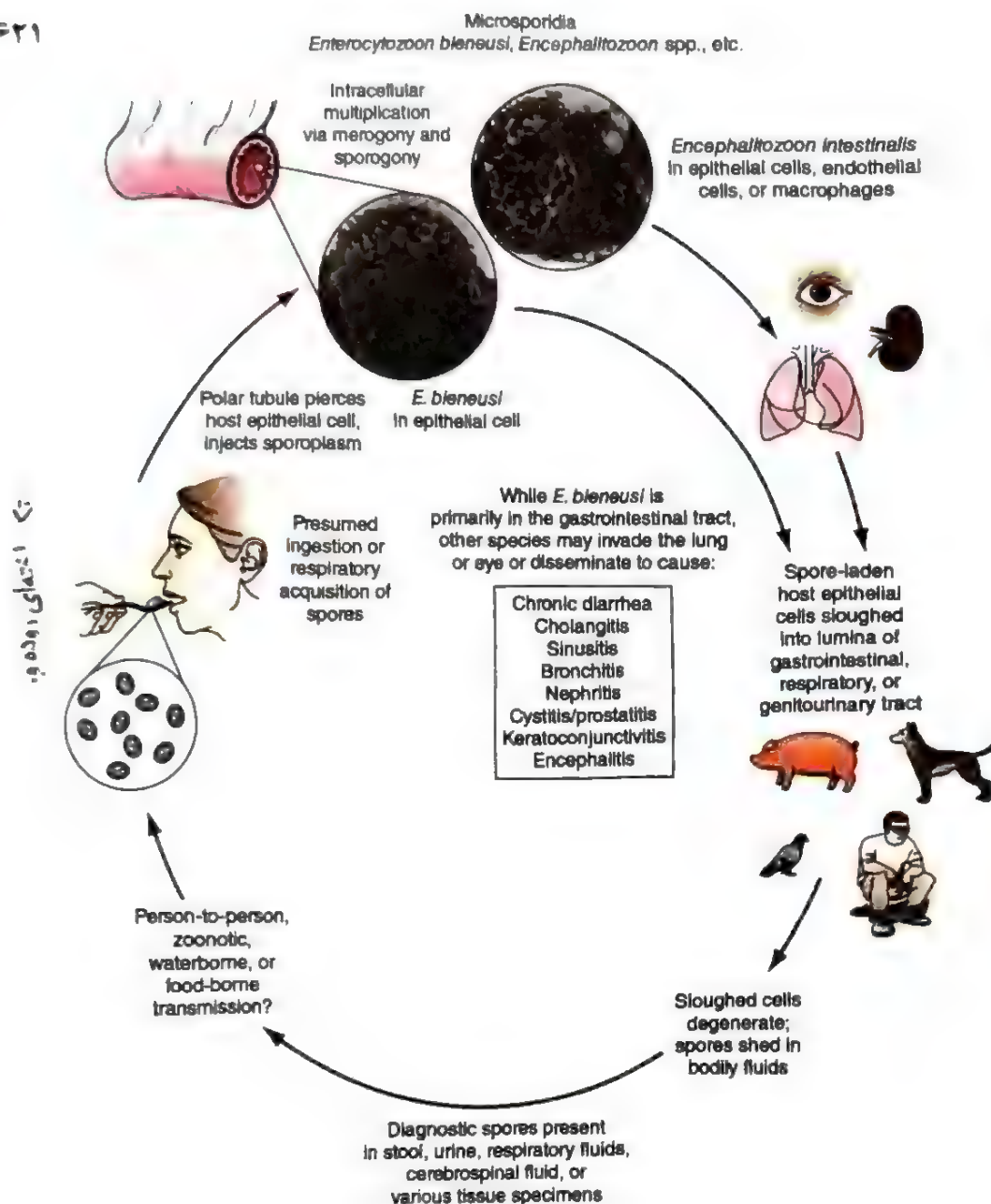
درمان

سیستوایزوسپوریاژیس

تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول ($160/800\text{mg}$) دو بار در روز به مدت ۱۰ روز؛ و در افراد آلوده به HIV، ادامهٔ این رژیم با مصرف سه بار در روز به مدت ۳ هفته مؤثر است. در مورد بیماری که تحمل سولفونامیدها را ندارند می‌توان از پیریمتامین ($50-75\text{mg/d}$) استفاده کرد. در مبتلایان به ایدز عود می‌تواند رخ دهد و در نتیجه درمان نگهدارنده با تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول ($160/800\text{mg}$) ۳ بار در هفته لازم می‌شود.

■ سیکلوسپوریاژیس

Cyclospora Cayetanensis در تمام جهان وجود دارد و اسهال ایجاد می‌کند. بیماری ناشی از *Cyclospora Cayetanensis* از ایالات متحده، آسیا، آفریقا، آمریکای لاتین و اروپا گزارش شده است. اپیدمیولوژی این انگل هنوز به خوبی مشخص نشده است، اما انتقال از طریق آب و غذا (مثلاً به وسیله ریحان، گل نخود و تمشک وارداتی) شناسایی شده است. طیف بیماری‌هایی که به وسیلهٔ سیکلوسپورا پدید می‌آیند، کاملاً شناسایی نشده است. بعضی از بیماران ممکن است بدون علامت باشند، اما بسیاری از مبتلایان اسهال، علائم شبیه به آنفولانزا و نفخ و آروغ زدن را نشان می‌دهند. بیماری می‌تواند خودبخود محدودشونده باشد، شدت و ضعف داشته باشد و یا (در بسیاری موارد) شامل اسهال درازمدت، بی‌اشتهایی و علائم قسمت فوقانی دستگاه گوارش و در بعضی موارد همراه با



شکل ۳-۲۲۹ چرخه زندگی میکروسپوریدیا

مزمّن و کاهش وزن شناخته می‌شوند؛ این عفونت‌ها در ۱۰ تا ۴۰ درصد از بیماران مبتلا به اسهال مزمن شناسایی شده است. هر دو ارگانیسم در مجاری صفراوی بیماران مبتلا به کوله‌سیستیت شناسایی شده‌اند. *E. intestinalis* ممکن است در بدن پراکنده شده و تب، اسهال، سینوزیت، کلانژیت و برونشیتولیت ایجاد کند. در مبتلایان به ایدز، *Encephalitozoon hellem* ممکن است کراتوکنژنکتیویت سطحی و نیز سینوزیت، بیماری دستگاه تنفسی و عفونت منتشر ایجاد کند. میوزیت ناشی از میکروسپوریدیوم، در بیماران دارای ایمنی طبیعی کراتیت *Pleistophora* مشاهده شده است. *Vittaforma Nosema* و استرومای ناسی از تروما ایجاد کرده‌اند.

میکروسپوریدیوم‌ها ارگانیسم‌های گرم مثبت کوچکی هستند که اسپورهای بالغ با اندازه ۴-۱ μm در ۰/۵-۲ μm دارند. گرچه

حداقل ۱۵ گونه از میکروسپوریدیایا - *Encephalitozoon*، *Vittaforma*، *Nosema*، *Pleistophora*، *Tubulinosema* و *Microsporidium*، *Anncaliia*، *Trachipleistophora* - به عنوان عامل بیماری انسانی شناخته شده‌اند. گرچه بعضی میکروسپوریدیایا احتمالاً عوامل شایع عفونت‌های بدون علامت یا خودبخود محدودشونده در نزد بیماران دارای ایمنی طبیعی هستند، اما اطلاعات زیادی درباره نحوه‌ی ابتلا به آنها مشخص نشده است.

میکروسپوریدیوزیس در بین مبتلایان به ایدز از همه شایع‌تر است، در بین افراد دچار سایر نقص‌های ایمنی شیوع کمتری دارد و در افراد دارای ایمنی طبیعی نادر است. در مبتلایان به ایدز، عفونت روده‌ای با *Enterocytozoon bienersi* و *Encephalitozoon intestinalis* به عنوان عامل اسهال

بلاستوسیستوز فرآیندهای بیماری‌زایی و طبقه‌بندی بلاستوسیستیس هومینیس^۲ هم‌چنان نامشخص است. برخی افراد که ب. هومینیس را در مدفوع خود دارند بدون علامت‌اند، در حالیکه دیگران اسهال و علائم همراه روده‌ای دارند. ارزیابی‌های مستمر نشان می‌دهد که در برخی از بیماران علامت‌دار (نه همه آنها) سایر علل بالقوهٔ باکتریایی، ویروسی یا پروتوزوایی اسهال، وجود دارند. از آنجا که بیماری‌زایی ب. هومینیس مشخص نیست و درمان عفونت با بلاستوسیستیس اختصاصی نبوده و همیشه مؤثر نیست، بیماران دارای علائم برجسته روده‌ای باید از نظر ابتلاء به سایر عوامل عفونی اسهال مورد بررسی قرار بگیرند. اگر علائم اسهالی همراه با بلاستوسیستیس برجسته باشد، مترونیدازول (۷۵۰mg سه بار در روز برای ۱۰ روز) یا TMP-SMX (۸۰۰mg / ۱۶۰mg دو بار در روز برای ۷ روز) می‌توانند مورد استفاده قرار گیرند.

دی‌انتاموبیاز دی‌انتاموبیاز فراژلیس^۳ در میان تک‌یاخته‌های روده‌ای از این نظر بی‌همتا است که مرحلهٔ تروفوزویتی دارد، اما مرحلهٔ کیستی ندارد. اینکه چگونه تروفوزوئیت‌ها زنده می‌مانند تا عفونت را انتقال بدهند شناخته نشده است. وقتی عفونت با د. فراژلیس علامت‌دار باشد، این علائم معمولاً خفیف و شامل اسهال متناوب، درد شکم و بی‌اشتهایی هستند. تشخیص با شناسایی تروفوزوئیت‌ها در مدفوع انجام می‌گیرد، اما اگر نمونه‌های مدفوع بلافاصله پس از جمع‌آوری حفظ شوند نتیجهٔ بهتری به دست می‌آید، چرا که تروفوزوئیت‌ها ناپایدار هستند. NAATs نسبت به میکروسکوپی مدفوع حساس‌تر هستند. پارومومایسین (۲۵-۳۵mg/kg) در روز در سه دوز جداگانه برای مدت ۷ روز یا مترونیدازول (۷۵۰-۵۰۰mg سه بار در روز برای ۱۰ روز) برای درمان مناسب هستند.

تریکومونیاژیس

گونه‌های مختلف تریکومونا در دهان (همراه با عفونت بافت‌های اطراف دندان) و گاه در دستگاه گوارش دیده می‌شوند. تریکوموناس واژینالیس^۴ (یکی از شایع‌ترین انگل‌های تک‌یاخته‌ای در ایالات متحده) عامل بیماری در دستگاه ادراری - تناسلی است و یک عامل عمده واژینیت علامت‌دار است (فصل ۱۳۶).

اسپورهای داخل سلولی را می‌توان با رنگ آمیزی هماتوکسیلین و اتوزین، گیمسا یا گرم بافتی با میکروسکوپ نوری تشخیص داد، تشخیص عفونت میکروسپورییدی در بافت غالباً نیاز به استفاده از میکروسکوپ الکترونی دارد. برای تشخیص میکروسپورییدیوزیس روده‌ای، رنگ آمیزی تری کروم اصلاح شده، رنگ آمیزی بر پایه‌ی کروموتروپ ۲R و Uvitex ۲B یا رنگ آمیزی فلورسنت Calcofluor، اسپورها را در لام مدفوع یا مایع دثودنوم نشان می‌دهد. NAATs برای تشخیص و گونه‌زایی مفید هستند. درمان قطعی برای عفونت‌های میکروسپورییدی مشخص نشده است. برای کراتوکنزکتیویت سطحی ناشی از *E. hellem*، *E. cuniculi*، *E. intestinalis* و *E. bienersi* درمان موضعی با سوسپانسیون Fumagillin امیدوارکننده بوده است (فصل ۲۲۲). برای عفونت‌های روده‌ای ناشی از *E. intestinalis* در بیمار آلوده به HIV، درمان با آلبندازول ممکن است مؤثر باشد (فصل ۲۲۲).

سایر تک‌یاخته‌های روده‌ای

بالانتیدیاز^۱ بالانتیدیوم کلی (*B. Coli*) یک انگل تک‌یاخته‌ای مژک‌دار بزرگ است که می‌تواند طیفی از بیماری‌های روده‌ای بزرگ را مشابه آمیبیاز ایجاد کند. این انگل در تمام جهان پراکنده است و از آنجا که خوک‌ها را آلوده می‌کند، موارد انسانی در مناطقی که خوک پرورش می‌دهند، شایع‌تر هستند. کیست‌های عفونت‌زا از فرد به فرد و از طریق آب می‌توانند منتقل شوند، اما بسیاری از موارد ناشی از بلع کیست‌هایی هستند که از مدفوع خوک مشتق می‌شوند، که معمولاً در ارتباط با کشتارگاه‌ها، استفاده از مدفوع خوک به عنوان کود، یا آلودگی آب آشامیدنی با مدفوع خوک هستند.

کیست‌های بلعیده شده تروفوزوئیت‌ها را آزاد می‌کنند که در رودهٔ بزرگ ساکن شده و تکثیر پیدا می‌کنند. بسیاری از بیماران بدون علامت باقی می‌مانند، اما برخی اسهال متناوب دارند و تعداد اندکی از افراد دچار دیسانتری برق‌آسا می‌شوند. در افراد علامت‌دار، پاتولوژی روده - هم میکروسکوپی و هم با چشم غیرمسلح - شبیه به آمیبیاز است و درجات متغیری از تهاجم مخاطی، نکروز کانونی و زخم‌دار شدن مخاط دیده می‌شود. بالانتیدیاز برخلاف آمیبیاز، به ندرت از طریق خون به سایر اعضا انتشار می‌یابد. تشخیص با شناسایی مرحله تروفوزوئیتی در مدفوع یا نمونه بافتی کولون تعیین می‌شود. تراسیکلین (۵۰۰mg چهار بار در روز به مدت ۱۰ روز) عامل درمانی مؤثری است.

1- Balantidiasis

2- blastocystis hominis

3- Dientamoeba fragilis

4- trichomonas vaginalis

گرمی) مؤثر هستند. درمان تمام شرکای جنسی به طور همزمان جهت جلوگیری از عفونت مجدد به‌خصوص ناشی از مردان بدون علامت، ضروری است. در مردانی که دچار اورتریت علامت‌دار پایدار هستند، پس از درمان اورتریت غیرگونوکوکی باید با احتمال وجود تریکومونیاژیس، درمان با مترونیدازول نیز مدنظر باشد. درمان‌های دیگر به جز مترونیدازول برای درمان در زمان حاملگی به آسانی در دسترس نیستند. اغلب عفونت مجدد، علت شکست واضح درمان است، اما سوش‌هایی از ت. واژینالیس که میزان بالایی از مقاومت نسبت به مترونیدازول را نشان می‌دهند، شناسایی شده‌اند. درمان این عفونت‌های مقاوم با دوزهای خوراکی بالاتر، دوزهای تزریقی یا مصرف همزمان دوزهای خوراکی و واژینال مترونیدازول یا با تینیدازول موفقیت‌آمیز بوده است.

■ برای مطالعه بیشتر

- BURET AG et al: Update on Giardia: Highlights from the Seventh International Giardia and Cryptosporidim Conference. *Parasite* 49:27, 2020.
- CARTER BL et al: Health sequelae of human cryptosporidiosis in industrialized countries: A systematic review. *Parasit Vectors* 443:13, 2020.
- COFFEY CM et al: Evolving epidemiology of reported giardiasis cases in the United States, 1995-2016. *Clin Infect Dis* 72:764, 2021.
- HAN B, WEISS LM: Therapeutic targets for the treatment of microsporidiosis in humans. *Expert Opin Ther Targets* 22:903, 2018.
- HEMPHILL A et al: Comparative pathobiology of the intestinal protozoan parasites *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica* and *Cryptosporidium parvum*. *Pathogens* 8:116, 2019.
- KISSINGER P: *Trichomonas vaginalis*: A review of epidemiologic, clinical and treatment issues. *BMC Infect Dis* 15:307, 2015.
- RAMANAN P, PRITT BS: Extraintestinal microsporidiosis. *J Clin Microbiol* 52:3839, 2014.
- VAN GERMAN TO, MUZNY CA: Recent advances in the epidemiology, diagnosis, and management of *Trichomonas vaginalis* infection. *F1000Res* 8:1666, 2019.
- VAN GESTEL RSFE et al: A clinical guideline on

چرخه زندگی و اپیدمیولوژی ت. واژینالیس یک ارگانیسم گلابی شکل و شدیداً متحرک است که تقریباً اندازه آن $10 \times 7 \mu m$ است، با تقسیم دوتایی تکثیر می‌کند، و در قسمت تحتانی دستگاه تناسلی زنان و پیشابراه و پروستات مردان زندگی می‌کند. در ایالات متحده این انگل سالانه حدود سه میلیون عفونت در زنان ایجاد می‌کند. گرچه ارگانیسم ممکن است به مدت چند ساعت در محیط مرطوب زنده مانده و از طریق تماس مستقیم منتقل شود، اما انتقال جنسی فرد به فرد در واقع مسئول تمام موارد تریکومونیاژیس^۱ است. شیوع آن در میان افرادی که شرکای جنسی متعدد دارند و آنهایی که مبتلا به سایر بیماری‌های مقاربتی هستند از همه بیشتر است (فصل ۱۳۶).

تظاهرات بالینی بیشتر مردانی که با ت. واژینالیس آلوده شده‌اند، بدون علامت هستند، گرچه بعضی مبتلا به اورتریت و تعداد اندکی مبتلا به اپیدیدیمیت یا پروستاتیت می‌شوند. برعکس، عفونت در زنان دوره نهفتگی ۵ تا ۲۸ روز دارد، معمولاً علامت‌دار است و به صورت ترشح بدبوی واژن (معمولاً زردرنگ)، قرمزی و خارش فرج، سوزش یا تکرر ادرار (در ۳۰ تا ۵۰٪ بیماران) و درد در هنگام نزدیکی تظاهر می‌کند. با این حال، این تظاهرات به روشنی تریکومونیاژیس را از سایر انواع واژینیت عفونی افتراق نمی‌دهند.

تشخیص شناسایی تریکومونا‌های متحرک از طریق بررسی لام مرطوب ترشحات واژن یا پروستات به وسیله میکروسکوپ روش سنتی تشخیص بوده است. گرچه این روش تشخیص فوری را ممکن می‌کند، اما حساسیت آن برای تشخیص ت. واژینالیس تنها در حدود ۵۰ تا ۶۰ درصد در بررسی معمول ترشحات واژن است. رنگ‌آمیزی مستقیم با آنتی‌بادی ایمونوفلورسنت حساس تر (۷۰ تا ۹۰٪) از روش قبل است. ت. واژینالیس را می‌توان از پیشابراه مرد و زن جدا کرد و پس از ماساژ پروستات در مردان قابل شناسایی است. NAAT توسط FDA تأیید شده است و برای ادرار و برای سوآب واژن و اندوسرویکس در زنان بسیار حساس و اختصاصی است.

درمان

تریکومونیاژیس

مترونیدازول (به صورت یک دوز منفرد دوگرمی یا 500 mg ، ۲ بار در روز به مدت یک هفته) یا تینیدازول (یک دوز منفرد ۲

Highlights from the Seventh International Giardia and Cryptosporidium Conference. Parasite 27:14, 2020.

Dientamoeba fragilis infections. Parasitology 146:1131, 2018.

WIDMER G et al: Update on *Cryptosporidium* spp:





بخش ۱۹

عفونت‌های ناشی از کرم

مقدمه‌ای بر عفونت‌های ناشی از کرم

Peter F. Weller



کلمه *helminth* از واژه یونانی *helmins* ("کرم انگلی") مشتق شده است. کرم‌ها بسیار شایع هستند و بسته به گونه، ممکن است به شکل ارگانیسم‌های آزاد - زی یا انگل‌های گیاهان یا جانوران وجود داشته باشند. کرم‌های انگلی همراه با پستانداران خاص و سایر گونه‌های میزبان تکامل یافته‌اند. بنابراین، اکثر عفونت‌های ناشی از کرم به میزبانان غیرانسان محدود می‌شود و این کرم‌های زئونوتیک ندرتاً به طور اتفاقی، عفونت‌های انسانی ایجاد می‌کنند.

انگل‌های کرمی انسانی متعلق به دو رسته هستند: *Nemathelminthes* - که شامل نماتودها (کرم‌های حلقوی) است - و *Platyhelminthes* - که شامل سستودها (کرم‌های نواری) و ترماتودها (فلوک‌ها) هستند. انگل‌های کرمی انسانی داخل بدن انسان می‌مانند و بنابراین علت عفونت‌های حقیقی هستند. در مقابل، انگل‌های دیگر جنس‌ها که تنها روی سطوح مخاطی پوستی انسان‌ها می‌مانند (مانند انگل‌های مسبب *myiasis* و جرب) بیش‌تر ایجاد *infestation* (هجوم) می‌کنند تا *infection* (عفونت).

انگل‌های کرمی از چندین نظر با انگل‌های تک‌یاخته‌ای متفاوت هستند. نخست این‌که انگل‌های تک‌یاخته‌ای ارگانیسم‌های تک‌سلولی هستند، در حالی که انگل‌های کرمی کرم‌های چندسلولی هستند که سیستم‌های ارگانی متمایزی دارند. دوم این‌که، انگل‌های کرمی چرخه‌ی زندگی پیچیده‌ای دارند که نیازمند مراحل بعدی تکامل خارج از بدن میزبان است. بنابراین، بیش‌تر کرم‌ها تکثیر خود را در میزبان انسانی کامل نمی‌کنند؛ علاوه بر این، آنها به مرحله‌ی مشخصی در میزبان پستانداران می‌رسند و - به عنوان بخشی از چرخه‌ی زندگی اجباری‌شان - باید خارج از بدن میزبان بالغ شوند. طی مراحل "خارج انسانی" چرخه‌ی زندگی‌شان، کرم‌ها یا به صورت ارگانیسم‌های آزادزی یا به صورت انگل‌های داخل گونه‌های میزبان دیگر وجود دارند و سپس به مراحل جدید تکامل بالغ می‌شوند که قادر به آلوده کردن انسان‌ها هستند. بنابراین، تنها با دو استثنا (استرونژیلوئیدیس استرکورالیس و کاپیلاریا فیلپینسیس - که قادر به عفونت‌های مجدد داخلی انسانی

هستند) - افزایش تعداد کرم‌های بالغ (یعنی "بار کرمی") در میزبان انسانی نیازمند تکرار عفونت‌های مجدد اگزوزن است. در مورد انگل‌های تک‌یاخته‌ای، یک مواجهه‌ی مختصر و حتی منفرد (مثل یک نیش پشه‌ی ناقل مالاریا) ممکن است به سرعت منجر به بار انگلی زیاد و عفونت‌های آلوده‌کننده شود؛ در مقابل، افزایش بار کرمی در همه‌ی کرم‌ها به جز دو مورد استثنای بیان شده، نیازمند مواجهه‌های متعدد و معمولاً در حال پیشرفت به شکل‌های عفونی است - مانند خوردن تخم کرم‌های رودهای یا مواجهه‌ی آبی با *cercariae* شیستوزوما مانسونی آلوده. این نیاز وابسته به عفونت‌های کرمی در افراد و نیز تلاش‌های مداوم جهانی برای توقف و/یا کاهش کسب عفونت‌های کرمی در انسان‌ها است.

سوم این‌که، عفونت‌های کرمی تمایل به تحریک پاسخ‌های ایمنی میزبان دارند که منجر به اتوزینوفیلی در بافت‌های انسانی و خون می‌شود. اصولاً عفونت‌های تک‌یاخته‌ای فراوان منجر به اتوزینوفیلی در انسان‌های آلوده نمی‌شود، با سه استثنا (دو انگل تک‌یاخته‌ی رودهای، سیستویازوم سپورابی و دی انتامویا فراژنلیس و گونه‌های سارکوسیستیس بافتی). میزان اتوزینوفیلی ناشی از کرم با میزان تهاجم بافتی توسط لارو یا کرم‌های بالغ مرتبط است. برای مثال، در چندین عفونت کرمی مختلف - شامل شیستوزوم یازیس حاد (سندرم *katayama*)، پاراگونیم یازیس، عفونت با کرم قلاب‌دار و آسکاریس، اتوزینوفیلی بیش‌تر طی مراحل اولیه‌ی عفونت ایجاد می‌شود که مهاجرت لاروهای آلوده‌کننده و پیشرفت مراحل تکاملی بعدی در بافت‌ها به حداکثر می‌رسد. در عفونت‌های پایدار، اتوزینوفیلی منطقه‌ای اغلب پیرامون کرم در بافت‌ها وجود دارد اما اتوزینوفیلی خونی ممکن است منقطع یا خفیف باشید یا اصلاً وجود نداشته باشد. در عفونت‌های کرمی که انگل‌ها داخل بافت‌ها هستند (مثل کیست‌های اکینوкокال) یا در داخل لومن مجاری روده محدود شده‌اند (مثل آسکاریس بالغ یا کرم‌های نواری)، اتوزینوفیلی معمولاً وجود ندارد.

■ نماتودها

نماتودها کرم‌های حلقوی فاقد سگمان هستند. گونه‌های نماتودها در طبیعت بسیار متنوع و فراوان هستند. از چندین هزار گونه نماتود، تنها چند مورد انگل‌های انسانی هستند. بیش‌تر نماتودها آزاد - زی هستند و این گونه‌ها به صورتی متنوع در محیط‌های اکولوژیک مختلف - از جمله آب شیرین، آب شور یا

غذاهای خاص با منشأ حیوانی کسب می‌شوند (مثل تریشینلوسیس از گوشت خوک کم‌پخته شده یا خام یا پستانداران گوشت‌خوار وحشی). همان‌گونه که بیان شد، تنها دو نماتود - اس. استرکورالیس و C. فیلیپینسیس - می‌توانند انسان‌ها را مجدداً از داخل آلوده کنند؛ بنابراین، برای همهی دیگر نماتودها، هرگونه افزایش در بار کرمی باید به علت عفونت‌های مجدد اگزوزن ادامه‌دار باشد.

■ سستودها

کرم‌های نواری، انگل‌های سستود انسان‌ها هستند. کرم‌های بالغ نواری، کرم‌های صاف طویل، دارای سگمان و هرمافرودیتیک هستند که در لومن روده یا در مراحل لاروی در بافت‌های خارج روده‌ای زندگی می‌کنند. کرم‌های نواری شامل سر (اسکولکس) و تعدادی سگمان متصل (پروگلوتید) هستند. کرم‌ها از طریق اسکولکس خود - که ممکن است دارای اندام مکنده، قلاب یا شیار باشد - به مجاری روده‌ای می‌چسبند. اسکولکس محل ایجاد پروگلوتیدهای جدید است. کرم‌های نواری مجرای گوارشی عملکردی ندارند؛ در واقع هر سگمان کرم نواری به صورت غیرفعال و فعالانه مواد مغذی را از طریق tegument سطحی ویژه‌اش می‌گیرد. پروگلوتیدهای بالغ اندام جنسی نر و ماده را دارند اما بارورسازی معمولاً بین پروگلوتیدهای مجاور رخ می‌دهد. پروگلوتیدهای بارور شده تخم‌هایی را رها می‌کنند که در مدفوع دفع می‌شود. تخم پس از بلعیده شدن توسط میزبان واسطه، انکوسفری آزاد می‌کند که به روده نفوذ کرده و در بافت‌ها به صورت سیستی سرکوز بیش‌تر تکامل می‌یابد. انسان با خوردن بافت‌های حیوانی شامل سیستی سرکوز عفونت را کسب می‌کند و کرم‌های نواری در روده‌ی کوچک پروگزیمال ایجاد شده و باقی می‌مانند (مثل تیناسولیوم، تیناسازناتا). به گونه‌ای جایگزین، اگر انسان‌ها تخم این سستودها را بخورند که در مدفوع انسان یا حیوان دفع شده است، انکوسفرها ایجاد شده و می‌توانند سبب ضایعات کیستیک فضاگیر خارج روده‌ای در بافت شوند؛ مثال‌ها عبارت‌اند از سیستی سرکوزیس ناشی از تیناسولیوم و بیماری هیداتید ناشی از گونه‌های اکیونوکوکوس.

■ ترماتودها

ترماتودهای دارای اهمیت پزشکی عبارت‌اند از فلوک‌های خونی، فلوک‌های روده‌ای و فلوک‌های بافتی. فلوک‌های بالغ اغلب

خاک - قابلیت بقا پیدا کرده‌اند. *Caenorhabditis elegans* که به خوبی مطالعه شده است، یک نماتود آزاد - زی است. نماتودها می‌توانند انگل‌های گیاهی مفید یا مضر باشند. نماتودها با پستانداران خاص به عنوان میزبان تکامل یافته‌اند و نمی‌توانند سیکل کامل زندگی‌شان را در دیگر میزبان‌ها بگذرانند. به صورتی نامعمول، انسان‌ها در معرض مراحل عفونی نماتودهای غیرانسانی قرار می‌گیرند و عفونت‌های ژئونوتیک نماتودی حاصله، - یا مهاجرت لاروها و مردن در میزبان انسانی نامناسب - سبب پاسخ‌های التهابی و ایمنی می‌شوند. مثال‌ها عبارت‌اند از ضایعات سکه‌ای ریوی به علت عفونت‌های منتقله از راه پشه با کرم قلبی سگ *Dirofilaria immitis*، مننگوانسفالیت ائوزینوفیلیک به علت خوردن تخم آسکارید راکونی *Baylisascaris procyonis* و مننژیت ائوزینوفیلیک به علت خوردن لاروهای کرم ریوی موش *Angiostrongylus Cantonensis*.

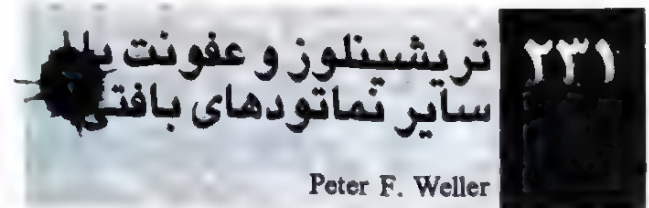
انگل‌های نماتودی انسانی شامل کرم‌هایی هستند که در مجاری روده می‌مانند یا در بافت‌ها یا عروق خارج روده‌ای به صورت موضعی تجمع پیدا می‌کنند. کرم‌های حلقوی دوجنسه هستند، با اشکال جداگانه‌ی نر و ماده (به جز اس. استرکورالیس که ماده‌ی بالغ آن در مجاری روده‌ای انسان هرمافرودیتیک است). کرم ماده‌ی بارور بسته به گونه، لارو یا تخم حاوی لارو رها می‌کند. نماتودها پنج مرحله‌ی تکاملی دارند: یک مرحله‌ی بالغ و چهار مرحله‌ی لاروی بعدی. ویژگی این انگل‌ها احاطه شدن با لایه‌ی خارجی کوتیکولار بادوام است. نماتودها دارای سیستم عصبی، سیستم عضلانی (شامل سلول‌های عضلانی زیر کوتیکول) و مجرای روده‌ای تکامل یافته - شامل حفره‌ی دهانی و روده‌ی طولانی که به سوراخ مقعدی منتهی می‌شود - هستند. کرم بالغ ممکن است طولی بین بسیار ریز تا بالای ۱ متر داشته باشد (برای مثال دراکونکولوس مدیننسیس در انتهای این طیف قرار دارد).

انسان‌ها از طرق مختلف به نماتودها آلوده می‌شوند - بسته به نوع انگل. خوردن تخم دفع شده در مدفوع انسانی یک مشکل بهداشتی اساسی جهانی در مورد بسیاری از کرم‌های روده است (مثل آسکاریس لومبریکوئیدس). در گونه‌های دیگر، لاروهای آلوده‌کننده وارد پوستی می‌شوند که در معرض خاک آلوده با مدفوع قرار دارد (مثل اس. استرکورالیس، کرم‌های قلاب‌دار) یا پس از گزش ناقلان حشره‌ای آلوده از پوست رد می‌شوند (مثل فیلاریا). برخی عفونت‌های نماتودی با مصرف

کرم‌های پهن شبیه برگ هستند. اندام مکنده‌ی دهانی و/یا شکمی به حفظ وضعیت فلوک‌های بالغ در جایگاه خودشان کمک می‌کند. فلوک‌ها حفره‌ی دهانی دارند اما فاقد سوراخ انتهایی مقعدی هستند. مواد مغذی از طریق integument آنها و ورود به مجرای رودهای کور به دست می‌آید. فلوک‌ها هرمافرودیت هستند بجز فلوک‌های خونی (شیستوزوم‌ها) که دوجنسی می‌باشند. تخم‌ها در مدفوع انسانی دفع می‌شوند (فاسیولا، فاسیولویسیس، کلونورکیس، شیتوزوما ژاپنیکوم، شیتوزوما مانسونی) یا در ادرار (شیتوزوما هماتویوم) یا خلط و مدفوع (پاراگوینموس). تخم‌های دفع شده میراسیدیا رها می‌کنند - معمولاً در آب - که گونه‌های خاص حلزون را آلوده می‌کند. در حلزون‌ها، انگل‌ها تکثیر شده و cercariae رها می‌شوند. بسته به گونه، سرکاریا می‌تواند وارد پوست شود (شیستوزوم‌ها) یا به متاسرکاریا تبدیل شود که قابل خوردن با گیاهان است (مثل watercress برای فاسیولا) یا با ماهی (کلونورکیس) یا با خرچنگ (پاراگوینموس).

■ نتیجه

بسیاری از بیماری‌های گرمسیری که مورد غفلت واقع شده‌اند به علت عفونت‌های کرمی هستند. اثرات سلامتی بسیاری از عفونت‌های کرمی متنوع بوده و براساس نیاز مکرر به مواجهه پی‌درپی برای افزایش بار کرم در انسان‌های آلوده است. در مناطق جهانی که رویارویی با کرم‌های خاصی حتی در بچگی رخ می‌دهد (مثل نماتودهای رودهای ناشی از مدفوع، فیلاریای منتقله از پشه، یا شیتوزوم‌های آبی منتقله از حلزون)، عوارض در افراد آلوده شامل اختلالات تغذیه‌ای، تکاملی، شناختی و عملکردی است. برنامه‌های درمان عظیم جهانی با هدف کاهش شیوع منطقه‌ای کرم‌های خاص و تأثیرات آنها بر سلامت جمعیت منطقه‌ای در حال پیشرفت است.



روده‌ای در فصل ۲۳۲ پرداخته می‌شود. این فصل به بررسی نماتودهای بافتی می‌پردازد که تریشینلوز، لاروهای مهاجر احتشایی و چشمی، لاروهای مهاجر پوستی، آنژیواسکروئزلیاز مغزی و گناتوستومیاز را ایجاد می‌کنند. همه این عفونت‌ها مشترک با حیوانات هستند و عفونت انسانی در اثر تماس اتفاقی با نماتودهای عفونت‌زا ایجاد می‌شوند. علائم بالینی آنها عمدتاً ناشی از مرحله مهاجم لاروی آنها هستند که این لاروها (به جز تریشینلا) در بدن انسان به بلوغ نمی‌رسند.

■ تریشینلوز

تریشینلوز^۲ با خوردن گوشت حاوی کیست‌های تریشینلا (مانند گوشت خوک یا گوشت سایر جانوران گوشت‌خوار) ایجاد می‌شود. بیشتر عفونت‌های ناشی از تریشینلا خفیف و بدون علامت هستند، ولی عفونت‌های شدید می‌توانند موجب انتریت شدید، ادم دور چشم، میوزیت و در موارد نادر مرگ نیز بشوند.

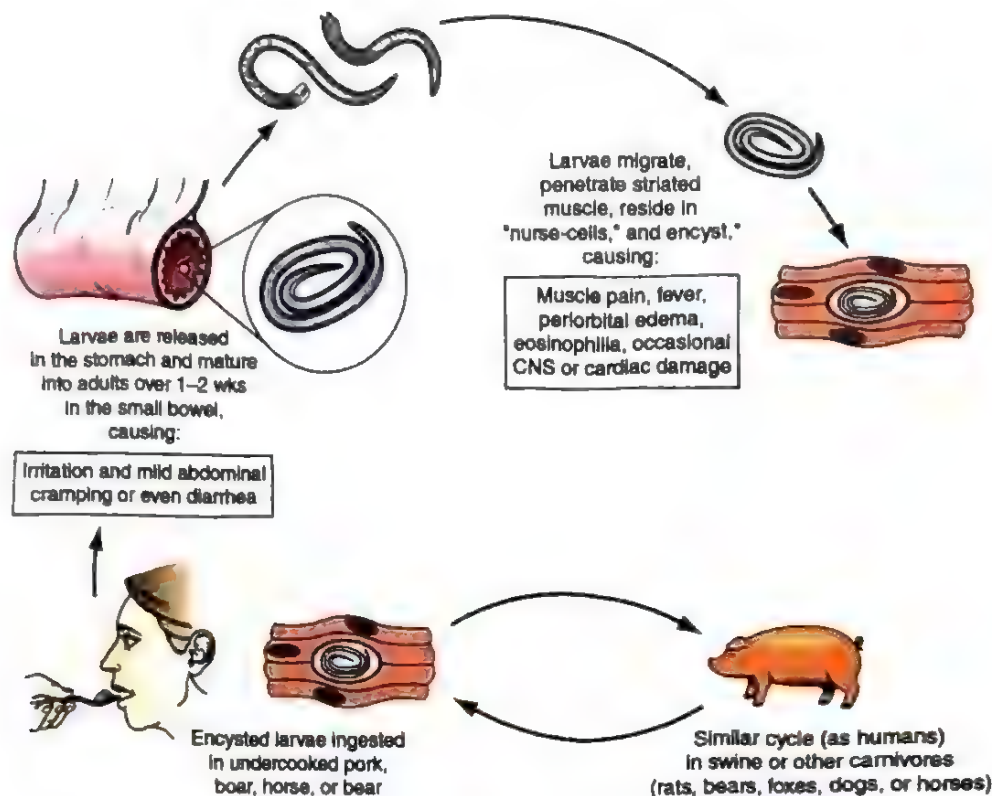
چرخه زندگی و اپیدمیولوژی امروزه ۹ گونه از تریشینلا

و ۱۳ ژنوتیپ که عامل عفونت‌های انسانی هستند، شناخته شده‌اند. دو گونه تریشینلا اسپیرالیس^۳ (که در تعداد زیادی از جانوران همه‌چیزخوار و گوشت‌خوار یافت می‌شود) و تریشینلا پسودواسپیرالیس^۴ (که در پستانداران و پرندگان دیده می‌شود) گسترش جهانی دارند. تریشینلا ناتپو^۵ در مناطق قطبی و نیمه قطبی حضور دارند و خرس‌ها، روباه‌ها و گرازهای دریایی را آلوده می‌نماید؛ تریشینلا نلسونی^۶ در مناطق استوایی شرق آفریقا و به‌طور شایع در حیوانات شکارچی گربه سان و لاشخورهایی نظیر، کفتارها و خوک‌های بیشه‌زار یافت می‌شود و تریشینلا بریتوی^۷ در مناطق اروپا و غرب آسیا و غرب آفریقا در جانوران گوشت خوار دیده می‌شود. تریشینلا بریتوی در خوک‌های خانگی وجود ندارد. تریشینلا مورلی^۸ در حیوانات وحشی آمریکای شمالی و ژاپن بروز می‌کند. T. papuae در پاپوا گینه نو، تایلند، تایوان و کامبوج در خوک‌های خانگی و وحشی و در کروکودیل‌های آب شور و لاک پشت‌ها یافت می‌شود. T. zimbabwensis در کروکودیل‌های تانزانیا وجود دارد.

۱- معنای Nematoda: از ریشه یونانی nema به معنای نخ و eidos به شکل است، نماتود به معنای کرم نخ‌ی شکل می‌باشد - مترجم.

- | | |
|----------------------|----------------|
| 2- Trichinellosis | 3- T. spiralis |
| 4- T. pseudospiralis | 5- T. nativa |
| 6- T. nelsoni | 7- T. britovi |
| 8- T. murrelli | |

نماتودها^۱، کرم‌هایی دراز و قرینه از گروه کرم‌های لوله‌ای هستند. نماتودهای انگلی مهم از نظر پزشکی، به طور کلی به دو دسته نماتودهای رودهای و بافتی تقسیم می‌شوند. به نماتودهای



**T. papuae*, *T. zimbabwensis*, and *T. pseudospiralis* do not encyst.

شکل ۱-۲۳۱ چرخه زندگی تریشینلا اسپیرالیس (جهانی)؛ نلونی (آفریقای استوایی)؛ برتوی (اروپا، آفریقای غربی، آسیای غربی)؛ نثیوا (قطب شمال)؛ مودی (آمریکای شمالی)؛ پاپوا (پاپوآ گینه نو)؛ زیمبابوئیس (تانزانیا)؛ و سودواسپیرالیس (جهانی).

* *T. papuae*, *T. zimbabwensis* و *T. pseudospiralis* در کیست قرار نمی گیرند.

همچنین ممکن است تریشینلوز انسانی در اثر خوردن گوشت سایر حیوانات مانند سگ‌ها (در مناطقی از آسیا و آفریقا)، اسب‌ها (در ایتالیا و فرانسه) و خرس‌ها و گراز دریایی (در نواحی شمالی) نیز ایجاد شود. گرچه گاو (از دسته گیاهخواران) میزبان طبیعی تریشینلا نیست ولی در مواردی که با گوشت خوک آلوده به تریشینلا مخلوط شده، موجب بعضی همه‌گیری‌های کانونی شده است. در ایالات متحده سالانه ۱۲ مورد تریشینلوز گزارش می‌شود، ولی احتمالاً بسیاری از موارد خفیف این بیماری تشخیص داده نمی‌شوند. همه‌گیری‌های کانونی اخیر تریشینلا در ایالات متحده و کانادا اغلب ناشی از مصرف گوشت‌های شکارهای وحشی (خصوصاً خرس و گراز دریایی) بوده است.

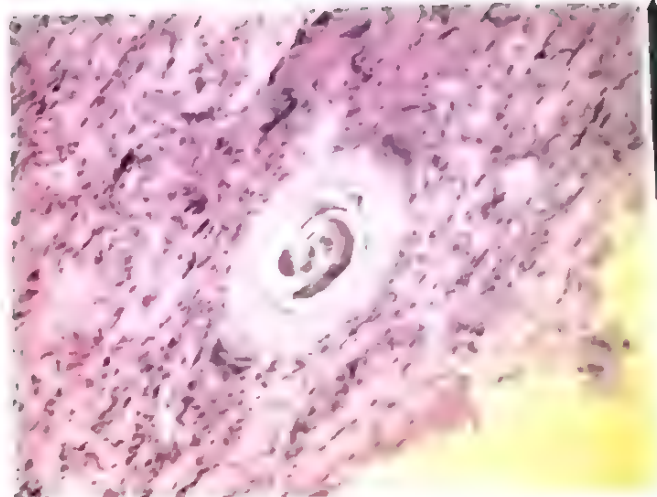
بیماری‌زایی و تظاهرات بالینی علائم بالینی تریشینلوز در اثر فازهای متوالی تهاجم انگل به روده، مهاجرت لارو و تشکیل کیست در عضله، ایجاد می‌شود (شکل ۱-۲۳۱). اکثر عفونت‌های خفیف (عفونت‌هایی که در آنها کمتر از ۱۰ لارو در هر گرم عضله وجود دارد) بدون علامت هستند، در حالی که

T. patagoniensis در گربه وحشی در آمریکای جنوبی یافت می‌شود.

پس از خورده شدن گوشت آلوده به تریشینلوز توسط انسان، لاروها به کمک اسیدها و پروتئازهای هضمی از کیست خارج شده (شکل ۱-۲۳۱) و به مخاط روده باریک حمله کرده و کرم‌های بزرگسال بالغ می‌شوند. پس از حدود یک هفته، کرم‌های ماده لاروهای نوزاد را رها می‌کنند، که این لاروها از طریق گردش خون به عضلات مخطط مهاجرت می‌کنند. سپس لاروهای تمام گونه‌های تریشینلا به جز تریشینلا سودواسپیرالیس، تریشینلا پاپوا و تریشینلا زیمبابوئیس با لقاء تغییر شکل اساسی در ساختار سلول عضله به کیست تبدیل می‌شوند. گرچه پاسخ‌های ایمنی میزبان ممکن است به خروج کرم بالغ روده‌ای کمک کند، ولی این پاسخ‌ها اثر مضر کمی بر روی لاروهای ساکن سلول‌های عضلانی دارند.

تریشینلوز انسانی غالباً با خوردن محصولات گوشت خوک آلوده ایجاد می‌شود، لذا در هر مکانی که گوشت خوک اهلی یا غیراهلی خورده شود احتمال رخ دادن تریشینلوز وجود دارد.

هفته بعد از عفونت به اوج می‌رسند، این علائم به تدریج طی یک دوره نقاهت طولانی فروکش می‌کنند. عفونت‌های ناشایع با تب، پسودواسپیرالیس که لاروهای آن در عضله کپسول‌دار نمی‌شوند، باعث یک بیماری طولانی‌مدت مشابه پلی‌میوزیت می‌شود.



عفونت‌های ناشی از کرم

شکل ۲-۲۳۱ لارو تریشینلا که در یک کپسول مشخص هیالینیزه شده در بافت عضله مخطط، محصور در کیست است.

یافته‌های آزمایشگاهی و تشخیص در بیش از ۹۰٪ موارد تریشینلوز علامت‌دار، در آزمایش خون اتوزینوفیلی دیده می‌شود که ممکن است ۲ تا ۴ هفته پس از عفونت به حداکثر میزان خود (بیش از ۵۰٪) برسد. در بیشتر بیماران علامت‌دار سطح سرمی آنزیم‌های عضلانی نظیر کراتین فسفوکیناز افزایش می‌یابند. باید از بیماران به‌طور کامل در مورد خوردن گوشت خوک یا گوشت حیوانات وحشی و همچنین سابقه بیماری در سایر افرادی که همان گوشت را مصرف کرده‌اند، سؤال شود. براساس وجود تب، اتوزینوفیلی، ادم اطراف چشم و درد عضلانی پس از مصرف غذای مشکوک تشخیص بالینی احتمالی تریشینلوز مطرح می‌شود. این تشخیص با افزایش تیتراژ آنتی‌بادی اختصاصی ضد انگل که معمولاً تا ۳ هفته سوم عفونت بالا نمی‌رود، قطعی می‌شود. راه دیگر تشخیص قطعی، نیاز به بیوپسی و برداشت حداقل یک گرم از عضله درگیر را دارد؛ در محل نزدیک به اتصال تاندون بازده نمونه‌برداری بیشتر است. در این روش باید نمونه تازه عضله را بین شیشه‌های لام فشار داده و با میکروسکوپ بررسی نمود، چون در بررسی بافت بیوپسی شده به روش معمول در برش‌های هیستوپاتولوژیک ممکن است لاروها دیده نشوند (شکل ۲-۲۳۱).

درمان

تریشینلوزیس

اکثر عفونت‌های خفیف با استراحت، داروهای ضدتب و ضد درد بدون اتفاق خاصی بهبود می‌یابند. در میوزیت و میوکارдит شدید، استفاده از گلوکوکورتیکوئیدها مانند پردنیزون (جدول ۱-۲۳۱) مفید است. مبندازول و آلبندازول در برابر مراحل رودهای انگل مؤثر هستند، ولی اثر این داروها در برابر لاروهای کیست‌دار شده هنوز به طور قطعی اثبات نشده است.

پیشگیری پختن گوشت خوک تا حدی که رنگ صورتی خود را از دست بدهد یا منجمد کردن آن تا ۱۵°C زیر صفر به مدت ۳ هفته، لاروهای موجود در آن را می‌کشد. با این وجود لارو

عفونت‌های شدید (که می‌توانند حاوی بیش از ۵۰ لارو در هر گرم عضله باشند) می‌توانند تهدیدکننده حیات باشند. مرحله روده‌ای اولیه به دلیل آزاد شدن لاروهای عضلانی بلعیده شده ممکن است منجر به اسهال، درد شکمی، یبوست و تهوع طی هفته‌های اول بعد از عفونت شود.

علائم ناشی از مهاجرت لاروها و تهاجم به عضله، در دومین هفته پس از عفونت شروع می‌شود. لارو مهاجر تریشینلا موجب یک واکنش افزایش حساسیت سیستمیک و موضعی واضح همراه با تب و اتوزینوفیلی می‌شود. ادم اطراف چشم و صورت و خونریزی زیر ملتحمه، شبکیه و بستر ناخن‌ها (splinter hemorrhages) شایع است. بشورات ماکولوپاپولر، سردرد، سرفه، تنگی نفس یا دیس‌فازی نیز در بعضی موارد دیده می‌شود. همچنین ممکن است میوکارдит همراه با تاکی‌آریتی یا نارسایی قلب - و به‌طور نادرتر، انسفالیت یا پنومونیت - نیز رخ دهد که این موارد اخیر علت اکثر موارد مرگ ناشی از تریشینلوز هستند.

پس از آغاز کیست‌دار شدن لاروها در عضله، ۲ تا ۳ هفته پس از عفونت، علائم میوزیت همراه با درد عضله، ادم عضلانی و ضعف عضلانی ظاهر می‌شوند که معمولاً این علائم با واکنش‌های التهابی ناشی از مهاجرت لاروها هم‌زمان هستند. شایع‌ترین عضلاتی که در عفونت با تریشینلا درگیر می‌شوند عبارت‌اند از: عضلات خارج چشمی، عضله دوسر، عضلات فک، گردن، کمر و دیافراگم. پس از اینکه علائم بیماری در حدود ۳

درمان	شدت	عفونت
حمایتی	خفیف	تریشینلوز
آلبندازول (۴۰۰ mg bid برای ۸-۱۴ روز) یا مبندازول (۲۰۰-۴۰۰ mg tid برای ۳ روز و سپس ۵۰۰ mg tid برای ۱۰ روز)	متوسط	
گلوکوکور تیکوئیدها را اضافه کنید (مثل پردنیزون ۱ mg/kg qd برای ۵ روز)	شدید	
حمایتی	خفیف تا متوسط	لارو مهاجر احشایی
گلوکوکور تیکوئیدها (مثل بالا)	شدید	
به طور کامل معین نشده است؛ آلبندازول (۸۰۰ mg bid برای بزرگسالان، ۴۰۰ mg bid برای کودکان) به علاوه گلوکوکور تیکوئیدها برای ۲۰-۵ روز مؤثر بوده است.	چشمی	
ایورمکتین (تک‌دوز ۲۰۰ µg/kg) یا آلبندازول (۲۰۰ mg bid برای ۳ روز)		لارو مهاجر جلدی
حمایتی	خفیف تا متوسط	آنژیواسترونژیلیاز
گلوکوکور تیکوئید (مثل بالا)	شدید	
ایورمکتین (۲۰۰ µg/kg) روزانه برای ۲ روز یا آلبندازول (۴۰۰ mg bid برای ۲۱ روز)		گناتوستومیاز

تکاملی در یک مرحله ثابت باقی می‌مانند. در جریان بارداری، بعضی از لاروهای مهاجرت در سگ ماده را از سر می‌گیرند و توله‌ها را قبل از تولد (با انتقال از طریق جفت) یا پس از تولد (از طریق مکیدن شیر) آلوده می‌کنند. لذا در سگ‌های ماده شیرده و توله‌ها، لاروها به روده بازگشته و تبدیل به کرم‌های بالغ می‌شوند که تخم‌ریزی کرده و این تخم‌ها با مدفوع دفع می‌شوند. تخم‌ها باید طی چند هفته دورهٔ امبریوناسیون را طی کنند تا قدرت عفونت‌زایی پیدا کنند. انسان عمدتاً با خوردن خاک آلوده به مدفوع توله‌ها، که حاوی تخم‌های عفونت‌زای توکسوکارا کانیس است، به توکسوکاریاز مبتلا می‌شود. لارو مهاجر احشایی بیشتر در میان کودکانی که عادت به خاک‌خوری دارند دیده می‌شود.

بیماری‌زایی و تظاهرات بالینی بیماری بالینی بیشتر در کودکان پیش دبستانی دیده می‌شود. پس از خوردن تخم‌های توکسوکارا توسط انسان، لاروها با چسبیدن به مخاط روده و سوراخ کردن آن از طریق جریان خون به اعضای مختلف منتقل می‌شوند. لاروها به کبد، ریه‌ها، سیستم اعصاب مرکزی و سایر اعضای تهاجم می‌کنند، و پاسخ‌های موضعی گرانولوماتوز ائوزینوفیلیک شدید را برمی‌انگیزانند. شدت بالینی بیماری به تعداد لاروها و نحوه توزیع آنها در بافت، عفونت مجدد

T. nativa قطبی در گوشت گراز دریایی یا خرس، نسبتاً مقاوم بوده و ممکن است علی‌رغم منجمدسازی گوشت زنده بماند.

■ لاروهای مهاجر احشایی و چشمی

لارو مهاجر احشایی سندرمی است که توسط نماتودهایی که به‌طور طبیعی انگل گونه‌های میزبانی غیرانسانی هستند، ایجاد می‌شود. لارو این نماتودها در انسان به کرم بالغ تکامل نمی‌یابد ولی در عوض در بافت‌های میزبان مهاجرت کرده و یک التهاب ائوزینوفیلی را برمی‌انگیزد. شایع‌ترین شکل لارو مهاجر احشایی، توکسوکاریاز ناشی از لارو کرم شبه آسکاریس (آسکارید) سگ به نام توکسوکارا کانیس^۱ است. این سندرم با شیوع کمتر ناشی از کرم شبه آسکاریس (آسکارید) گربه با نام توکسوکارا کتی^۲ و حتی کمتر از آن ناشی از کرم شبه آسکاریس خوک یعنی *Ascaris suum* است. موارد نادری از مننگوانسفالیت ائوزینوفیلی توسط کرم شبه آسکاریس راکون به نام *Baylisascaris procyonis* ایجاد شده است.

چرخه‌ی زندگی و اپیدمیولوژی کرم لوله‌ای سگی

ت. کانیس در میان سگ‌ها در تمام دنیا گسترش دارد. پس از اینکه سگ تخم‌های عفونت‌زا را می‌خورد، لاروهای توکسوکارا آزاد شده و با سوراخ کردن دیواره روده از طریق عروق به داخل بافت‌های سگ مهاجرت کرده و اکثر آنها در آن مکان‌ها به لحاظ

و پاسخ‌های ایمنی میزبان بستگی دارد. بیشتر عفونت‌های خفیف بدون علامت بوده و ممکن است تنها به صورت ائوزینوفیلی در خون تظاهر یابند. علائم مشخصهٔ لارو مهاجر احشایی عبارت‌اند از: تب، بی‌حالی، بی‌اشتهایی و کاهش وزن، سرفه، ویزینگ و بثورات. در این بیماری هپاتواسپلنومگالی نیز شایع است. این تظاهرات معمولاً با ائوزینوفیلی محیطی شدید که ممکن است تا ۹۰٪ نیز برسد، همراهند. تشنج یا اختلالات رفتاری شایع نیستند. موارد نادر مرگ ناشی از این بیماری به علت درگیری شدید عصبی، ریوی یا میوکاردی است.

نوع چشمی سندرم لارو مهاجر زمانی رخ می‌دهد که لارو توکسوکارا به چشم تهاجم می‌یابد. در اطراف لارو یک تودهٔ گرانولوماتوی ائوزینوفیلی ایجاد می‌شود که بیشتر در قطب خلفی شبکیه مشاهده می‌شود. ظاهر ضایعهٔ شبکیه می‌تواند رتینو بلاستوما را تقلید نماید و ممکن است این تشخیص اشتباه به تخلیهٔ غیرضروری چشم بیانجامد. طیف درگیری چشم همچنین شامل اندوفتالمیت، یووئیت، و کوریوریتینیت نیز هست. اختلالات یک‌طرفهٔ دید، استرایسم، و درد چشم شایع‌ترین علایم هستند. برخلاف لارو مهاجر احشایی، معمولاً توکسوکاریاز چشمی در کودکان بزرگتر یا نوجوانان بدون سابقهٔ پیکا بروز می‌کند؛ این بیماران به ندرت دچار ائوزینوفیلی یا تظاهرات احشایی می‌شوند.

تشخیص علاوه بر ائوزینوفیلی، لکوسیتوز و هیپرگاماگلوبولینمی نیز معمولاً رخ می‌دهد. در گرافی قفسه صدری حدود نیمی از بیمارانی که علائم پنومونیت دارند، ارتشاح گذرای ریوی دیده می‌شود. تشخیص بالینی این بیماری را می‌توان با انجام الایزا جهت شناسایی آنتی‌بادی‌های ضد توکسوکارا قطعی کرد. انجام آزمایش مدفوع برای تشخیص تخم انگل در توکسوکاریازیس بی‌ارزش است، زیرا در بدن انسان لاروها به کرم‌های بالغ تخمگذار تبدیل نمی‌شوند.

درمان

لاروهای مهاجر احشایی و چشمی

اکثر عفونت‌های توکسوکارا خود محدودشونده بوده و بدون هیچ درمان خاص بهبود می‌یابند. در بیماران مبتلا به درگیری شدید میوکارد، سیستم اعصاب مرکزی یا ریه‌ها، می‌توان از گلوکوکورتیکوئیدها جهت کاهش عوارض التهابی استفاده کرد. داروهای ضدکرم موجود مانند مبندازول و آلبندازول تأثیر چندانی در سیر لارو مهاجر نداشته‌اند. تدابیر کنترلی عبارت‌اند از:

جلوگیری از دفع مدفوع سگ در پارک‌های عمومی و زمین‌های بازی، کرم‌زدایی سگ‌ها و پیشگیری از خاک‌خوری در کودکان. درمان بیماری چشمی به طور کامل معین نشده است، ولی تجویز آلبندازول همراه با گلوکوکورتیکوئید مؤثر بوده است (جدول ۱-۲۳۱).

■ لارو مهاجر جلدی

لارو مهاجر جلدی^۱ (ضایعات خزشی^۲) ضایعات پوستی ماریچی هستند که در اثر نفوذ لارو کرم‌های قلابدار حیوانی (معمولاً کرم قلابدار سگ و گربه یعنی آنکیلوسوما برازیلینس^۳) ایجاد می‌شوند. لاروها پس از خارج شدن از تخم دفع شده با مدفوع سگ و گربه، در خاک بالغ می‌شوند. انسان در اثر تماس پوستی با خاک مناطقی که سگ و گربه در آنها زیاد هستند، آلوده می‌شود. لارو مهاجر جلدی در میان کودکان و مسافران در مناطق دارای آب و هوای گرم و مرطوب مانند جنوب شرقی ایالات متحده، شیوع بیشتری دارد.

پس از اینکه لارو پوست انسان را سوراخ کرد، ضایعات اریتماتو در مسیر ماریچی مهاجرت لارو در حدفاصل درم و اپیدرم ایجاد می‌شود. این لاروها چندین سانتی‌متر در روز حرکت می‌کنند. این ضایعات پوستی که خارش بسیار شدیدی دارند، می‌توانند در هر نقطه از بدن ایجاد شوند و در صورتی که بیمار روی زمین دراز کشیده باشد، ممکن است این ضایعات متعدد باشند. ممکن است بعداً وزیکول‌ها و بول‌ها ایجاد شوند. لارو کرم قلابدار حیوانی در بدن انسان بالغ نشده و پس از چند هفته تا چند ماه بدون درمان، می‌میرد و پس از آن ضایعات پوستی نیز بهبود می‌یابند. این بیماری از روی یافته‌های بالینی تشخیص داده می‌شود. در بیوپسی پوست تنها به صورت نادر لاروهای تشخیصی دیده می‌شوند. ایورمکتین^۴ یا آلبندازول می‌توانند علائم بیماری را تخفیف دهند (جدول ۱-۲۳۱).

■ آنژیواسترونزلیلیازیس

آنژیواسترونزلیوس کانتوننسیس^۵ (کرم ریهٔ موش)، شایع‌ترین عامل مننژیت ائوزینوفیلیک در انسان است (شکل ۳-۲۲۶).

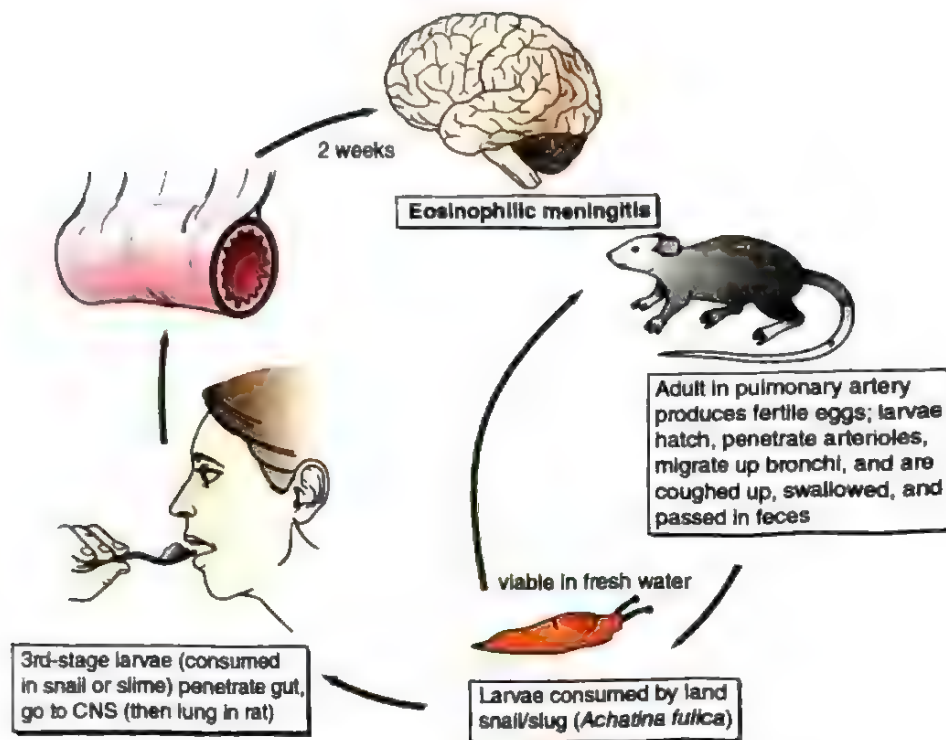
1- cutaneous larva migrans

2- creeping eruption

4- ivermectin

5- Angiostrongylus cantonensis

3- Ancylostoma braziliense



شکل ۳-۲۳۱ چرخه زندگی آنژیواسترونژیلوس کانتوننسیس (کرم ریه موش)، که در آسیای جنوب شرقی، جزایر اقیانوس آرام، و جزائر کارائیب، کشورهای امریکای مرکزی و جنوبی، و ایالات متحده جنوبی یافت می‌شود.

می‌یابند. معمولاً بیماران با سردرد تدریجی یا ناگهانی بسیار شدید در نواحی پیشانی، پس‌سر یا گیجگاهی دوطرفه مراجعه می‌کنند. سفتی گردن، تهوع و استفراغ و پارستزی نیز شایع است. ولی تب، فلج اعصاب جمجمه‌ای و اعصاب خارج چشمی، تشنج، فلج و لتارژی معمول نیستند.

یافته‌های آزمایشگاهی بررسی مایع مغزی نخاعی در موارد مشکوک الزامی است. در این عفونت معمولاً فشار باز شدن CSF افزایش یافته، شمارش گلبول‌های سفید بین ۱۵۰-۲۰۰۰ سلول در میکرولیتر بوده و پلئوسیتوز اتوزینوفیلیک بیش از ۲۰٪ وجود دارد. همچنین غلظت پروتئین مایع مغزی نخاعی معمولاً افزایش می‌یابد در حالی که غلظت گلوکز آن نرمال است. در بررسی مایع مغزی نخاعی، لاروهای آنژیواسترونژیلوس کانتوننسیس تنها در موارد نادر مشاهده می‌شوند. در این عفونت ممکن است اتوزینوفیلی خون محیطی خفیف باشد. معمولاً تشخیص بیماری براساس تظاهرات بالینی، مننژیت اتوزینوفیلیک به همراه سابقه اپیدمیولوژیک منطبق با این انگل صورت می‌گیرد.

چرخه‌ی زندگی و اپیدمیولوژی این عفونت بیشتر در جنوب شرق آسیا و حوضه اقیانوس آرام رخ می‌دهد اما در مناطق دیگر دنیا نظیر جزایر کارائیب، کشورهای امریکای مرکزی و جنوبی و ایالات متحده جنوبی، هم پخش شده است. لارو این انگل که توسط کرم‌های بالغ ساکن در ریه‌های موش تولید می‌شوند، به دستگاه گوارش مهاجرت کرده و در مدفوع دفع می‌شوند. سپس در حلزون‌ها و لیسه‌ها به لارو عفونت‌زا تبدیل می‌شوند. انسان با خوردن حلزون آلوده پخته نشده، سبزیجات آلوده به ترشحات چسبناک حلزون، یا خرچنگ، میگوی آب شیرین و ماهی‌های خاصی که خود حلزون آلوده را خورده باشند، این عفونت را کسب می‌کند. سپس لاروها به مغز مهاجرت می‌کنند.

بیماری‌زایی و تظاهرات بالینی این انگل‌ها نهایتاً در سیستم اعصاب مرکزی می‌میرند، ولی قبل از آن عوارض پاتولوژیکی ایجاد می‌کنند که در عفونت‌های شدید می‌تواند منجر به عوارض دائمی عصبی یا حتی مرگ شود. لارو مهاجر موجب التهاب اتوزینوفیلی موضعی واضح و خونریزی می‌شود. سپس اطراف کرم مرده نکروز شده و گرانولوم تشکیل می‌شود. علائم بالینی بین ۲ تا ۳۵ روز پس از خوردن لارو تظاهر

آنژیواسترونژیلیازیس

درمان‌های دارویی اختصاصی در آنژیواسترونژیلیاز مؤثر نیستند و استفاده از داروهای کشنده لارو ممکن است موجب تشدید التهاب ضایعات مغزی شود. در برخورد با این عفونت باید اقدامات حمایتی شامل تجویز مسکن، آرام‌بخش و در موارد شدید گلوکوکورتیکوئید صورت پذیرد (جدول ۱-۲۳۱).
پونکسیون کمری^۱ مکرر با برداشت CSF می‌تواند علائم را بهبود بخشد. در بیشتر بیماران، آنژیواسترونژیلیازیس مغزی مسیر خود محدودشونده داشته و بیمار کاملاً بهبود می‌یابد. با پختن کامل حلزون‌ها، خرچنگ‌ها و میگوها و مشاهده سبزیجات از نظر وجود حلزون، می‌توان از این عفونت پیشگیری کرد. سایر انگل‌ها یا قارچ‌هایی که در مناطق اندمیک موجب مننژیت اتوزینوفیلیک می‌شوند، عبارت‌اند از: گناتوستومیاز (مطالب زیر)، پاراگونیمیاز (فصل ۲۳۴)، شیسستومایاز (فصل ۲۳۴)، نوروسیستی سرکوز (فصل ۲۳۵) و کوکسیدیوایدومایکوز (فصل ۲۱۳).

■ گناتوستومیاز

عفونت بافت‌های انسانی با لارو گناتوستوما اسپینجروم^۲ می‌تواند موجب مننگوانسفالیت اتوزینوفیلیک، تورم‌های پوستی مهاجر یا توده‌های مهاجر در چشم و اعضای احتشایی شود.

چرخه زندگی و اپیدمیولوژی گناتوستومیاز انسانی در

بسیاری از کشورها رخ می‌دهد و به‌طور قابل توجهی در آسیای جنوب شرقی و مناطقی از چین و ژاپن اندمیک است. در طبیعت، کرم بالغ، انگل دستگاه گوارش سگ‌ها و گربه‌ها است. لاروهای مرحله اول از تخم‌های وارد شده به آب خارج می‌شوند و توسط گونه‌های سیکلوس (کک آبی) خورده می‌شوند. لاروهای عفونت‌زای مرحله سوم در گوشت بسیاری از گونه‌های حیوانات (مانند ماهی، قورباغه، مارماهی، مار، مرغ و اردک) که سیکلوس آلوده یا یک میزبان واسط دوم آلوده دیگر را بخورند، ایجاد می‌شوند. به‌طور معمول انسان با خوردن ماهی یا ماکیان خام یا کاملاً پخته نشده به این عفونت مبتلا می‌شود. وعده‌های غذایی تهیه شده از گوشت خام ماهی با نام *Som fak* در تایلند و *Sashimi* در ژاپن عامل اکثر موارد گناتوستومیاز انسانی هستند. همچنین در تایلند بعضی از موارد عفونت به علت استفاده از گوشت قورباغه یا مار به‌عنوان مرهم زخم رخ

می‌دهند.

بیماری‌زایی و تظاهرات بالینی علائم بالینی این عفونت، ناشی از مهاجرت نابجای یک لارو منفرد در بافت‌های پوستی، احتشایی، عصبی یا چشمی هستند. پس از تهاجم، مهاجرات لارو ممکن است موجب التهاب موضعی همراه با درد، سرفه یا هماچوری همراه با تب و اتوزینوفیلی شود. ممکن است در پوست، خصوصاً در نواحی دیستال اندام‌ها یا اطراف چشم‌ها تورم‌های پوستی مهاجر دردناک و خارش‌داری ایجاد شود. تورم‌های پوستی معمولاً حدود یک هفته طول می‌کشند ولی غالباً به صورت متناوب طی سال‌های متمادی عود می‌کنند. تهاجم لارو به چشم ممکن است یک پاسخ التهابی تهدیدکننده بینایی را تحریک کند. تهاجم لارو به دستگاه عصبی مرکزی موجب مننژیت اتوزینوفیلیک همراه با میلوانسفالیت می‌شود، عارضه خطرناکی که در اثر صعود لارو مهاجر در طول دسته‌های عصبی بزرگ رخ می‌دهد. این بیماران به‌طور مشخص با درد بسیار شدید رادیکولار و پارستزی در تنه یا یک اندام مراجعه کرده و سپس به سرعت دچار پاراپلژی می‌شوند. درگیری مغزی همراه با خونریزی‌های موضعی و تخریب بافتی، غالباً کشنده است.

تشخیص و درمان تورم‌های پوستی مهاجر همراه با اتوزینوفیلی محیطی مشخص در زمینه موقعیت جغرافیایی و سابقه مصرف مواد غذایی، معمولاً برای تشخیص بالینی گناتوستومیاز کافی هستند. با این وجود ممکن است بیماران با درگیری چشمی یا مغزی - نخاعی و بدون تورم پوستی قبلی مراجعه کنند. در مورد دوم پلئوسیتوز اتوزینوفیلیک قابل مشاهده است (معمولاً همراه با مایع مغزی نخاعی خونی یا گزانتوکرومیک) ولی هیچگاه کرم‌ها در مایع مغزی - نخاعی قابل شناسایی نیستند. جدا کردن انگل از بافت زیرجلدی یا بافت چشمی به روش جراحی که ندرتاً امکان‌پذیر است، هم تشخیصی و هم درمانی می‌باشد. در درمان این عفونت آلبندازول یا ایورمکتین (جدول ۱-۲۳۱) می‌تواند کمک‌کننده باشد. در حال حاضر درگیری مغزی - نخاعی با انجام اقدامات حمایتی و عموماً یک دوره گلوکوکورتیکوئید، درمان می‌شود. گناتوستومیاز با پختن مناسب ماهی و ماکیان در مناطق اندمیک قابل پیشگیری است.

تریکواسترون‌تریلیازیس، آنیزاکیزیس^۱، کاپیلاریازیس^۲ و آنژیواسترون‌تریلیازیس شکمی.

نماتودهای روده‌ای کرم‌های گردی^۳ هستند که طول آنها از یک میلی‌متر تا چند سانتی‌متر هنگام بلوغ متغیر است (جدول ۱-۲۳۲). چرخه زندگی این کرم‌ها پیچیده و بسیار متنوع است؛ بعضی گونه‌ها مانند استرون‌تریلویید استرکورالیس^۴ و انتریویوس ورمیکولاریس^۵ می‌توانند مستقیماً از شخص به شخص منتقل شوند، در حالی که بقیه گونه‌ها مانند آسکاریس لومبریکوئیدس^۶ و کرم‌های قلاب‌دار جهت تکامل نیاز به یک مرحله درون‌خاکی دارند. از آنجایی که اکثر کرم‌های انگلی تکثیر خودبخودی ندارند، لذا ابتدا به تعداد زیادی کرم بالغ مستلزم تماس مکرر با مرحله عفونت‌زای انگل (لارو یا تخم) است. لذا بیماری بالینی (در برابر عفونت بدون علامت یا تحت بالینی)، معمولاً فقط در صورت اقامت طولانی‌مدت فرد در مناطق اندمیک رخ می‌دهد و با شدت عفونت مرتبط است. عفونت‌های کرمی روده‌ای می‌توانند رشد و تکامل افرادی را که تغذیه چندان مناسبی ندارند، مختل کنند. ائوزینوفیلی و افزایش سطح IgE سرم از خصوصیات بسیاری از عفونت‌های کرمی است، لذا هنگامی که این دو قابل توجه نباشند باید بررسی فوری جهت شناسایی کرم‌های روده‌ای انجام شود. با وجودی که پاسخ‌های ایمنی میزبان در برابر این عفونت‌ها هنوز به‌طور دقیق توصیف نشده‌اند، ولی به نظر نمی‌رسد ایمنی محافظتی مهمی در برابر نماتودهای روده‌ای در انسان ایجاد شود.

■ آسکاریازیس

آسکاریس لومبریکوئیدس بزرگترین نماتود روده‌ای انگلی انسان است که طول آن تا ۴۰ سانتی‌متر می‌رسد. بیشتر افراد آلوده، مبتلا به تعداد اندکی کرم بوده و بدون علامت هستند. بیماری بالینی از مهاجرت لارو در ریه‌ها یا اثرات کرم‌های بالغ در روده‌ها ناشی می‌شود.

چرخه‌ی زندگی کرم‌های بالغ در مجرای روده کوچک زندگی می‌کنند. کرم‌های ماده بالغ آسکاریس قدرت باروری

■ برای مطالعه بیشتر

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Surveillance for United States, 2015, Annual Summary. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC, trichinellosis 2017.

LUPI O et al: Mucocutaneous manifestations of helminth infections. Nematodes. J Am Acad Dermatol 73:929, 2015.

MARTINS YC et al: Central nervous system manifestations of Angiostrongylus cantonensis infection. Acta Trop 141:46, 2015.

ROSTAMI A et al: Meat sources of infection for outbreaks of human trichinellosis. Food Microbiol 64:65, 2017.

ROSTAMI A et al: Human toxocariasis-A look at a neglected disease through an epidemiological 2019.

SITCAR AD et al: Raccoon roundworm infection associated with central nervous system disease and ocular disease-six states, 2013-2015. Morbid Mortal Wkly Rep 65:930, 2016.

عفونت با نماتودهای روده‌ای

Peter F. Weller, Thomas B. Nutman

۲۳۲

بیش از یک میلیارد نفر در سراسر جهان به یک یا چندگونه از نماتودهای روده‌ای مبتلا هستند. در جدول ۱-۲۳۲ خلاصه‌ای از خصوصیات بیولوژیک و بالینی عفونت‌های ناشی از نماتودهای انگل روده‌ای مهم بیان شده است. این انگل‌ها در مناطقی که بهداشت فاضلاب ضعیف دارند، به خصوص در کشورهای فقیر مناطق گرمسیری و نیمه گرمسیری شایع‌ترین هستند، البته شیوع این عفونت‌ها در میان مهاجران و پناهندگان به کشورهای غنی نیز افزایش یافته است. گرچه عفونت‌های ناشی از نماتودها غالباً کشنده نیستند ولی این عفونت‌ها موجب سوءتغذیه و کاهش ظرفیت کاری می‌شوند. نکته جالب توجه اینست که این عفونت‌های کرمی ممکن است سبب محافظت برخی افراد از بیماری‌های آلرژیک شوند. گاهی ممکن است انسان دچار نماتودهایی شود که در حالت عادی انگل حیوانات هستند؛ این عفونت‌های حیوانی بیماری‌هایی ایجاد می‌کنند که عبارت‌اند از:

1- anisakiasis

2- capillariasis

۳- منظور از کرم گرد یا roundworm حالت لوله‌ای شکل این کرم دراز است که متفاوت از حالت مسطح کرم‌هایی نظیر ترماتودها است - مترجم.

4- Strongyloides stercoralis

5- Enterobius vermicularis

6- Ascaris Lumbricoides

جدول (۱-۲۳۲). نماتودهای انگلی زوده‌ای انسانی عمده

FEATURE	PARASITIC NEMATODE				
	<i>ASCARIS LUMBRICOIDES</i> (ROUNDWORM)	<i>NECATOR AMERICANUS</i> , <i>ANCYLOSTOMA DUODENALE</i> , <i>ANCYLOSTOMA CEYLANICUM</i> (HOOKWORM)	<i>STRONGYLOIDES STERCORALIS</i>	<i>TRICHURUS TRICHIURA</i> (WHIPWORM)	<i>ENTEROBIUS VERMICULARIS</i> (PINWORM)
Global prevalence in humans (millions)	807	576	100	604	209
Endemic areas	Worldwide	Hot, humid regions	Hot, humid regions	Worldwide	Worldwide
Infective stage	Egg	Filariform larva	Filariform larva	Egg	Egg
Route of infection	Oral	Percutaneous	Percutaneous or autoinfective	Oral	Oral
Gastrointestinal location of worms	Jejunal lumen	Jejunal mucosa	Small-bowel mucosa	Cecum, colonic mucosa	Cecum, appendix
Adult worm size	15-40 cm	7-12 mm	2 mm	30-50 mm	8-13 mm (female)
Pulmonary passage of larvae	Yes	Yes	Yes	No	No
Incubation period* (days)	60-75	40-100	17-28	70-90	35-45
Longevity	1 year	<i>N. americanus</i> : 2-5 years <i>A. duodenale</i> : 6-8 years <i>A. ceylanicum</i> : 6-8 years*	Decades (owing to autoinfection)	5 years	2 months
Fecundity (eggs/day/worm)	240,000	<i>N. americanus</i> : 4000-10,000 <i>A. duodenale</i> : 10,000-25,000 <i>A. ceylanicum</i> : 5,000-15,000	5000-10,000	3000-7000	2000
Principal symptoms	Rarely, biliary obstruction or, in heavy infections, gastrointestinal obstruction	Iron-deficiency anemia in heavy infection	Gastrointestinal symptoms; malabsorption or sepsis in hyperinfection	Gastrointestinal symptoms or anemia in heavy infection	Perianal pruritus
Diagnostic stage	Eggs in stool	Eggs in fresh stool, larvae in old stool	Larvae in stool or duodenal aspirate; sputum in hyperinfection	Eggs in stool	Eggs from perianal skin on cellulose acetate tape
Treatment	Mebendazole Albendazole Ivermectin	Mebendazole Albendazole	Ivermectin Albendazole	Mebendazole Albendazole Ivermectin	Mebendazole Albendazole

*Time from infection to egg production by mature female worm. *Assumed but no evidence base in humans.

کم‌سن بیشتر از دیگران آلوده می‌شوند. عفونت در خارج از مناطق آندمیک شایع نبوده و می‌تواند به علت بلع تخم‌های موجود در سبزیجات وارد شده به این مناطق رخ دهد.

خصوصیات بالینی طی مرحله ریوی مهاجرت لارو (حدود ۹ تا ۱۲ روز پس از بلعیدن تخم)، ممکن است بیمار دچار سرفه تحریکی بدون خلط، احساس ناراحتی و سوزش زیرجناغی شود که این حالت با سرفه یا دم عمیق بدتر می‌شود. تنگی نفس و خلط خونی کمتر دیده می‌شود. تب می‌تواند رخ دهد. در این مرحله علامت‌دار، اتوزینوفیلی نیز ایجاد شده و طی هفته‌ها به‌طور آهسته برطرف می‌شود. در پرتونگاری قفسه صدري ممکن است شواهدی از پنومونیت اتوزینوفیلیک (سندرم لوفلر^۱) همراه با انفیلتراسیون‌های گرد چندمیلی‌متری تا چندسانتی‌متری دیده شود. این انفیلتراسیون‌ها ممکن است متناوب و گذرا بوده و پس از چندین هفته از بین بروند. در مناطقی که انتقال فصلی انگل وجود دارد، ممکن است در کسانی که قبلاً آلوده و حساس شده‌اند، پنومونیت فصلی همراه با اتوزینوفیلی رخ دهد.

فوق‌العاده‌ای دارند به‌طوری که روزانه تا حدود ۲۴۰ هزار تخم تولید می‌کنند که با مدفوع دفع می‌شوند. تخم‌های آسکارید که مقاومت زیادی در برابر شرایط محیطی نامساعد دارند، پس از گذشت چندین هفته بلوغ در خاک، عفونت‌زا شده و می‌توانند سال‌ها در این حالت باقی بمانند. پس از خورده‌شدن تخم‌های عفونت‌زا، لاروها در روده آزاد شده و به مخاط روده نفوذ می‌کنند، سپس از طریق جریان خون وارد ریه‌ها و سپس آلوئول‌ها شده، از درخت برونشیاصل صعود کرده و پس از بلعیده‌شدن دوباره، به روده باریک برمی‌گردند و در آنجا بالغ می‌شوند. از زمان عفونت اولیه تا زمان تولید تخم توسط کرم‌ها بین ۲ تا ۳ ماه طول می‌کشد. کرم‌های بالغ حدود ۱ تا ۲ سال زنده می‌مانند.

اپیدمیولوژی آسکاریس به‌طور وسیعی در مناطق گرمسیری و نیمه گرمسیری، و نیز سایر نواحی مرطوب در مناطق معتدل‌تر جهان گسترش دارد. انتقال این انگل بیشتر از طریق خاک آلوده به مدفوع بوده و ناشی از کمبود امکانات بهداشتی یا استفاده از کود انسانی جهت حاصلخیز کردن خاک، صورت می‌گیرد. از آنجایی که انتقال این انگل بیشتر به شیوه تماس دست آلوده به مدفوع با دهان صورت می‌گیرد، کودکان

درمان

آسکاریازیس

همیشه باید آسکاریازیس را جهت پیشگیری از عوارض جدی بالقوه آن درمان کرد. آلبندازول (۴۰۰mg یکبار)، مبندازول (۱۰۰mg دو بار در رو برای سه روز یا ۵۰۰mg یک بار)، یا ایورمکتین (۱۵۰-۲۰۰µg/kg یک بار) مؤثر هستند. مصرف این داروها در حاملگی ممنوع است. اسهال خفیف و درد شکمی از عوارض ناشایع این داروها هستند. انسداد نسبی روده را باید با ساکشن از طریق لوله بینی - معدی، تجویز مایعات وریدی و تجویز محلول پی‌پرازین از طریق لوله بینی - معدی درمان کرد، ولی انسداد کامل و عوارض وخیم آن نیاز به اقدام سریع جراحی دارند.

■ کرم قلابدار

سه گونه کرم‌های قلابدار^۱ (نکاتور آمریکانوس، آنکیلوستوما دثونداله، آنکیلوستوما سیلانیکوم) مسئول اغلب عفونت‌های کرم قلابدار در انسان هستند. بیشتر افراد مبتلا، بدون علامت هستند. بیماری ناشی از کرم قلابدار در اثر ترکیبی از عوامل (تعداد زیاد کرم، عفونت طول کشیده و دریافت ناکافی آهن) ایجاد شده و باعث آنمی فقر آهن و گاهی نیز هیپوپروتئینمی می‌شود.

چرخه‌ی زندگی کرم‌های قلابدار بالغ که طولی در حدود ۱ سانتی‌متر دارند با استفاده از دندان‌های دهانی (آنکیلوستوما) یا صفحات برنده (نکاتور) به مخاط روده کوچک چسبیده و خون (۰/۲ میلی‌لیتر در روز در مورد کرم بالغ آنکیلوستوما) و مایعات بین‌بافتی را می‌مکند. کرم‌های قلابدار بالغ روزانه هزاران تخم تولید می‌کنند. این تخم‌ها همراه با مدفوع وارد خاک شده و در آنجا لارو میله‌ای شکل^۲ از تخم خارج می‌شود و طی یک دوره یک هفته‌ای به لاروهای نخی شکل^۳ عفونت‌زا تبدیل می‌شوند. لارو عفونت‌زا پوست را سوراخ کرده و از طریق جریان خون وارد ریه‌ها می‌شود. سپس در آنجا وارد الونول شده و از راه‌های هوایی صعود می‌کند و پس از بلعیده شدن، وارد روده کوچک می‌شود. فاصله زمانی بین حمله لارو به پوست تا ظهور تخم‌ها در مدفوع حدود ۶ تا ۸ هفته است، که ممکن است در مورد گونه‌های آنکیلوستوما

در عفونت‌های استقرار یافته، کرم‌های بالغ در روده کوچک معمولاً علامتی ایجاد نمی‌کنند. در آلودگی‌های شدید، به‌ویژه در کودکان، تجمع زیادی از کرم‌های درهم پیچیده می‌تواند موجب درد و انسداد روده کوچک شود که گاهی با پارگی، درهم رفتگی، یا ولولوس نیز همراه است. یک کرم منفرد ممکن است با مهاجرت به مکان‌های غیرعادی ایجاد بیماری نماید. یک کرم بزرگ می‌تواند وارد سیستم صفراوی شده و آن را مسدود نماید و باعث کولیک صفراوی، کله سیستیت، کلانژیت، پانکراتیت یا (به‌ندرت) آبسه داخل کبدی شود. مهاجرت یک کرم بالغ به سمت مری ممکن است موجب تحریک سرفه شده و کرم از دهان خارج شود. در مناطق شدیداً اندمیک، از نظر علل شکم حاد جراحی، شیوع آسکاریاز روده‌ای و صفراوی با آپاندیسیت حاد و سنگ کیسه صفرا برابری می‌کند.

یافته‌های آزمایشگاهی اکثر موارد آسکاریاز را می‌توان با شناسایی میکروسکوپی تخم خاص این انگل (به اندازه ۶۵ در ۴۵ میکرومتر)، در نمونه مدفوع تشخیص داد، اگرچه به طور فزاینده‌ای، واکنش زنجیره پلیمرز (PCR) DNA استخراج شده از مدفوع در تحقیقات و برخی شرایط بالینی به کار می‌رود. گاهی بیماران پس از خروج کرم بالغ (که از روی اندازه بزرگ و سطح صاف و کرم رنگش قابل شناسایی است) در مدفوع یا ندرتاً از دهان یا بینی، مراجعه می‌کنند. در اوایل مرحله مهاجرت ریوی (زمانی که پنومونیت ائوزینوفیلیک رخ می‌دهد)، می‌توان لارو آسکاریس را در خلط یا آسپیراسیون معده مشاهده کرد و این در حالی است که هنوز تخم‌های مشخص این انگل در مدفوع ظاهر نشده‌اند. ائوزینوفیلی که در این مرحله اولیه کاملاً مشخص است معمولاً در هنگام تثبیت عفونت به کمترین سطح کاهش می‌یابد. گاهی ممکن است به‌طور اتفاقی یک کرم بزرگ در بررسی‌های رادیولوژیک دستگاه گوارش با ماده حاجب قابل مشاهده باشد. در بیمارانی که دچار انسداد روده شده‌اند یک گرافی ساده شکمی می‌تواند نشانگر توده‌های کرم در لوپ‌های پر از گاز روده باشد. کرم‌های پانکراسی و صفراوی با سونوگرافی و کلانژیوپانکراتوگرافی رتروگراد اندوسکوپی (ERCP) قابل شناسایی هستند. از روش ERCP می‌توان جهت بیرون کشیدن کرم‌های آسکاریس صفراوی نیز استفاده کرد.

1- hookworm

2- rhabditiform

3- filariform

طولانی‌تر باشد. لارو گونه‌های آنکیلوستوما در صورت بلعیده شدن می‌تواند زنده بماند و مستقیماً در مخاط روده، بالغ شود. کرم‌های قلابدار بالغ می‌توانند بیش از یک دهه زنده بمانند، ولی معمولاً آنکیلوستوما دثودناله حدود ۶ تا ۸ سال و نکاتورا آمریکانوس حدود ۲ تا ۵ سال زنده می‌ماند.

اپیدمیولوژی آنکیلوستوما دثودناله در جنوب اروپا، شمال آفریقا و شمال آسیا و نکاتورا آمریکانوس در نیمکره غربی و قسمت‌های استوایی آفریقا شایع است. A. سیلانیکوم در جنوب شرقی آسیا شایع‌ترین است. این گونه‌ها در بسیاری از مناطق جغرافیایی خصوصاً آسیای جنوب شرقی همپوشانی دارند. مطالعات شیوع سنی افزایش پایداری در شیوع کرم قلابدار را در طی زمان نشان داده‌اند؛ کودکان بزرگتر دارای شدت بیشتری از عفونت با کرم قلابدار هستند؛ با این حال در مناطق روستایی که خاک توسط کود انسانی حاصلخیز می‌شود، ممکن است افراد بزرگسالی که روی این زمین‌ها کار می‌کنند نیز به شدت مبتلا شوند.

تظاهرات بالینی بیشتر عفونت‌های کرم قلابدار از نظر بالینی بدون علامت هستند. ممکن است لارو عفونت‌زا در محل ورود به پوست، درماتیت ماکولوپاپولر خارش‌دار (خارش زمین^۱) ایجاد کند، همچنین در افرادی که قبلاً حساس شده‌اند، ضایعات پوستی پیچ‌وخم‌داری را در محل‌های مهاجرت زیرپوستی (همانند لارو مهاجر جلدی؛ فصل ۲۳۱) به وجود می‌آورد. گاهی مهاجرت لاروها به ریه باعث پنومونیت گذرای خفیف می‌شود، ولی این حالت در عفونت با کرم قلابدار در مقایسه با اسکاریازیس کمتر رخ می‌دهد. در مرحله روده‌ای اولیه ممکن است بیمار آلوده دچار درد اپیگاستر (که اغلب پس از خوردن غذا شدیدتر می‌شود)، اسهال التهابی یا سایر علائم شکمی همراه با ائوزینوفیلی شود. مهم‌ترین عارضه ناشی از عفونت مزمن با کرم‌های قلابدار، فقر آهن است. اگر دریافت آهن کافی باشد علائم ناشی از فقر آهن اندک هستند ولی در صورتی که فرد تغذیه چندان مناسبی نداشته باشد، علائم آنمی فقر آهن پیشرونده و هیپروتنیمی (مانند ضعف و تنگی‌تنفس) در وی ظاهر می‌شود.

یافته‌های آزمایشگاهی تشخیص کرم‌های قلابدار با یافتن تخم‌های بیضی شکل و مشخص ۴۰×۶۰ میکرومتری آنها در مدفوع تأیید می‌شود. برای تشخیص عفونت‌های خفیف

ممکن است انجام مراحل تغلیظ نمونه مدفوع لازم باشد. تخم‌های این سه گونه کرم قلابدار به وسیله میکروسکوپ نوری غیرقابل افتراق هستند، در حالی که PCR منجر به بهبود قابل توجهی در تشخیص اختصاصی گونه‌ها شده است. در نمونه مدفوعی که تازه نباشد، لاروهای میله‌ای شکل از تخم خارج می‌شوند که در این حالت افتراق این لاروها از لاروهای استرونژیلوئید استرکوریالس ضروری است. آنمی میکروسیتیک هیپوکرومیک (گاهی همراه با ائوزینوفیلی یا هیپوآلبومینمی) مشخصه عفونت با کرم قلابدار است.

درمان

عفونت کرم‌های قلابدار

عفونت با کرم‌های قلابدار را می‌توان با استفاده از چندین داروی ضدکرم بی‌خطر و کاملاً مؤثر از جمله آلبندازول (۴۰۰ mg یکبار) و مبندازول (۵۰۰ mg یکبار) درمان کرد. آنمی فقر آهن خفیف تنها با تجویز آهن خوراکی قابل درمان است. عفونت شدید با کرم‌های قلابدار همراه با از دست دادن پروتئین و سوءجذب، نیازمند حمایت تغذیه‌ای، تجویز آهن خوراکی و از بین بردن کرم‌ها است. نگرانی‌های بارزی وجود دارد در مورد اینکه تأثیر بنزیمیدازول‌ها (مبندازول و آلبندازول) روی کرم‌های قلابدار انسانی کمتر از گذشته شده است.

آنکیلوستوما کانینوم و آنکیلوستوما برازیلینس آنکیلوستوما کانینوم (کرم قلابدار سگ) عامل انتریت ائوزینوفیلیک انسان به‌ویژه در شمال شرقی استرالیا شناخته شده است. در این عفونت مشترک با حیوانات^۲، کرم‌های قلابدار بالغ به روده کوچک (جایی که ممکن است توسط اندوسکوپ دیده شوند) چسبیده و موجب درد شکمی و ائوزینوفیلی موضعی شدید می‌شوند. مبندازول (۱۰۰ mg) دوبار در روز به مدت ۳ روز یا آلبندازول (۴۰۰ mg یکبار) یا خارج ساختن به وسیله اندوسکوپ در درمان این عفونت مؤثر است. هر دوی این گونه‌های کرم قلابدار حیوانی می‌توانند موجب لارو مهاجر جلدی شوند («بثورات خزنده»، فصل ۲۳۱).

استرونژیلوئید یازیس

استرونژیلوئید استرکوریالس^۳ با توجه به توانایی ویژه تکثیر در

1- ground itch

2- zoonotic

3- S. stercoralis

اندمیک است و در مهاجرین، پاهنگل، مسافران و سربازانی که در مناطق اندمیک زندگی کرده‌اند نیز دیده می‌شود.

تظاهرات بالینی در استرونیلوییدیاز بدون عارضه، اکثر بیماران یا بدون علامت هستند یا علائم خفیف پوستی و یا شکمی دارند. شایع‌ترین تظاهر پوستی این عفونت کهیر راحمه است که اغلب باسن و مچ دست‌ها را درگیر می‌کند. لارو مهاجر می‌تواند ضایعات پیچ‌وخم‌دار پاتوگنومیک پوستی موسوم به *Larva currens* (لارو دوندۀ) را که ضایعاتی حارش‌دار،

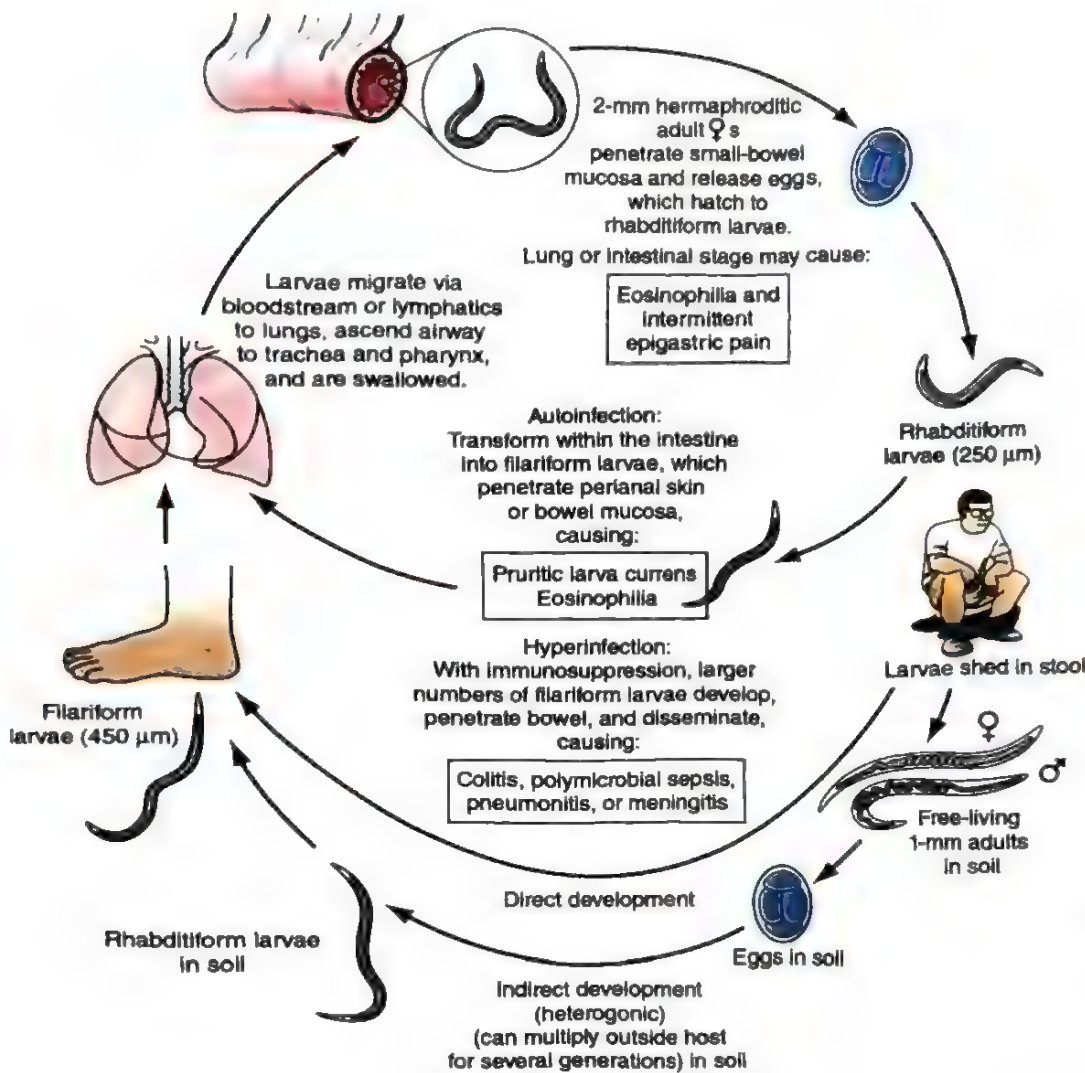
برجسته و اریتماتو هستند، ایجاد کند. این ضایعات با سرعت ۱۰ cm در ساعت در مسیر مهاجرت لارو پیشرفت می‌کنند. انگل‌های بالغ در مخاط ناحیه دئودوژنال نفوذ می‌کنند و می‌تواند موجب درد شکمی (معمولاً میدایی‌گاستریک) شوند، که این درد شبیه درد ناشی از اولسریتیک است با این تفاوت که این درد با خوردن غذا تشدید می‌شود. تهوع، اسهال، خونریزی گوارشی، کولیت مزمن خفیف و کاهش وزن نیز می‌تواند رخ دهد. در عفونت‌های شدید اولیه ممکن است انسداد روده کوچک رخ دهد. در استرونیلوییدیاز بدون عارضه، علائم ریوی ندارند. اتوزینوفیلی شایع بوده و سطح آن در طی زمان متغیر است.

تداوم چرخه عفونت خودالقای S. استرکورالیس به‌طور طبیعی توسط عوامل نامعلومی از سیستم ایمنی میزبان محدود می‌شود. تضعیف ایمنی میزبان به ویژه توسط درمان با گلوکوکورتیکوئیدها و به میزان کمتر توسط سایر داروهای سرکوب‌کننده ایمنی، باعث آلودگی شدید (hyperinfection) همراه با تولید تعداد زیادی لارو نخی شکل می‌شود. در این موارد ممکن است کولیت، انتریت یا سومعذب نیز به وجود آید. در استرونیلوییدیاز منتشر، لاروها نه تنها به بافت‌های گوارشی و ریه‌ها حمله می‌کنند بلکه ممکن است به سیستم اعصاب مرکزی، پریتون، کبد و کلیه‌ها نیز تهاجم کنند. همچنین ممکن است به علت عبور فلور طبیعی روده از سد مخاطی تخریب شده، باکتریی رخ دهد. سپس با باکتری‌های گرم منفی، پنومونی یا مننژیت نیز ممکن است بیماری بالینی را عارضه‌دار کنند یا تبدیل به مشکل عمده بیمار شوند. در بیماران شدیداً آلوده، غالباً اتوزینوفیلی دیده نمی‌شود. استرونیلوییدیاز منتشر، خصوصاً در بیمارانی که در آنها انتظار وجود چنین بیماری وجود نداشته و به آنها گلوکوکورتیکوئید داده شده، می‌تواند کشنده باشد. استرونیلوییدیاز، عارضه شایع عفونت با ویروس HTLV-1^۲ است. وی استرونیلوییدیاز منتشر در بیماران آلوده به HIV-1 شایع نیست.

میزبان انسانی (که در بین کرم‌ها [به جز در کایلازیا] معمول نیست) شناخته می‌شود. این توانایی، تداوم چرخه‌های خودالقای عفونت^۱ انگل را امکان‌پذیر ساخته است، چون لارو عفونت‌زا درون بدن تولید می‌شود. لذا عفونت با S. استرکورالیس می‌تواند بدون اینکه میزبان تماس‌های مجددی با لارو عفونت‌زای خارجی داشته باشد، ده‌ها سال باقی بماند. در میزبان‌هایی که سیستم ایمنی ضعیف دارند، تعداد زیادی از لاروهای مهاجم استرونیلویید می‌توانند به‌طور وسیعی گسترش یافته و موجب مرگ بیمار شوند.

چرخه زندگی استرونیلویید می‌تواند علاوه بر چرخه انگلی، وارد یک چرخه زندگی آزاد در خاک نیز شود (شکل ۱-۲۳۲). این قدرت سازگاری، زنده‌ماندن انگل در صورت عدم وجود میزبان پستاندار را تسهیل کرده است. لارو میله‌ای شکل که در مدفوع دفع می‌شود، می‌تواند مستقیماً یا پس از طی چرخه زندگی آزاد به لارو نخی شکل (فیلاریفرم) عفونت‌زا تبدیل شود. انسان هنگامی S. استرکورالیس را کسب می‌کند که لاروهای نخی شکل موجود در خاک آلوده به مدفوع، پوست یا غشاهای مخاطی را سوراخ کنند. سپس لارو توسط جریان خون وارد ریه‌ها شده و پس از ورود به فضای آلوئولی، از درخت برونشیا ل صعود کرده و بلعیده می‌شود. لاروها پس از بلعیده‌شدن به روده کوچک می‌رسند و در آنجا به کرم‌های بالغی تبدیل می‌شوند که مخاط پروگزیمال روده کوچک را سوراخ می‌کنند. کرم ماده بالغ کوچک (به طول ۲ mm) بدون حضور کرم نر به روش بکرزایی^۲ تولیدمثل می‌کند؛ کرم نر بالغ وجود ندارد. تخم‌ها به‌طور موضعی در مخاط روده باز شده و لاروهای میله‌ای شکل پس از خروج از تخم‌ها و ورود به مجرای روده، توسط مدفوع وارد خاک می‌شوند. از طرفی لاروهای میله‌ای شکل می‌توانند در مجرای روده مستقیماً به لارو نخی شکل تبدیل شده و با سوراخ کردن جدار کولون یا پوست ناحیه پری‌آنال وارد جریان خون شوند و پس از طی مجدد چرخه، موجب عفونت مجدد داخلی شوند. این چرخه خودالقای عفونت باعث می‌شود که استرونیلوییدیاز تا دهه‌ها در فرد باقی بماند.

اپیدمیولوژی استرونیلویید استرکورالیس به صورت نقطه‌ای در مناطق گرمسیری یا سایر مناطق گرم و مرطوب به ویژه در جنوب شرق آسیا، قسمت‌های پایین صحرای آفریقا و برزیل پراکنده است. در ایالات متحده این انگل در قسمت‌هایی از جنوب شرقی



شکل ۱-۲۳۲
چرخه زندگی
استرونژیلوئیدز
استرکورالیس

عفونت بدون عارضه است. چنین آزمون‌های سرولوژیکی باید در بیمارانی که تاریخچه جغرافیایی آنها حاکی از تماس بالقوه بوده است، به ویژه آنهایی که اتوزینوفیلی نشان می‌دهند و/یا افرادی که کاندید دریافت درمان با گلوکوکورتیکوئید برای مقاصد دیگر هستند، انجام شود. در استرونژیلوئیدز منتشر باید لارو نخی شکل در مدفوع و نیز نمونه‌های به دست آمده از مکان‌های بالقوه مهاجرت لارو مانند خلط، مایع حاصل از لاواژ برونکوالونولار یا مایع درناژ جراحی جستجو شود.

درمان

استرونژیلوئیدازیس

استرونژیلوئیدازیس حتی در موارد بدون علامت باید درمان شود زیرا خطر آلودگی‌های شدید منتشر و کشنده بعدی وجود دارد. داروی ایورمکتین^۱ (۲۰۰ µg/kg) روزانه به مدت ۲ روز

تشخیص در استرونژیلوئیداز بدون عارضه، یافتن لاروهای میله‌ای شکل در مدفوع معیار تشخیصی است. لارو میله‌ای شکل حدود ۲۵۰ میکرومتر طول و یک حفره‌ی دهانی کوتاه دارد که آن را از لارو کرم‌های قلابدار متمایز می‌سازد. یک آزمایش مدفوع، تنها می‌تواند حدود یک سوم موارد عفونت بدون عارضه را که در آنها تعداد کمی لارو دفع می‌شود، مشخص سازد. انجام آزمایش پایایی مدفوع و استفاده از روش مشخص‌سازی توسط پلیت آگار، میزان حساسیت آزمایش مدفوع را افزایش می‌دهند. مجدداً، استفاده از PCR به طور وسیعی آغاز شده است و منجر به اختصاصیت تشخیصی افزایش یافته‌ای گردیده. در استرونژیلوئیداز بدون عارضه (به جز آلودگی‌های شدید) ممکن است، آزمایش مدفوع بر پایه میکروسکوپ در چندین مرتبه منفی باشد. می‌توان لارو استرونژیلوئید را با نمونه‌گیری از محتویات دئودنوزونال به روش اسپیراسیون یا بیوپسی بررسی کرد. انجام آزمون الایزا جهت یافتن آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های استرونژیلوئید، روشی حساس جهت تشخیص

طول دارند، توسط پروکتوسکوپی مشاهده کرد. PCR در شرایطی که در دسترس است به طور فزاینده‌ای در حال استفاده می‌باشد. داروهای مبندازول (500mg یک بار) یا آلبندازول (400mg روزانه تا ۳ دوز) داروهای نسبتاً مؤثر و بدون خطر جهت درمان هستند. میزان علاج با این داروها ۳۰ تا ۹۰ درصد است. ایورمکتین ($200\mu\text{g/kg}$ روزانه برای ۳ روز) نیز ایمن است، اما به اندازه بنزیمیدازول‌ها مؤثر نیست.

■ انتروبیازیس (کرم سنجاقی)

انترویوس ورمیکولاریس^۲ در مناطق معتدل شایع‌تر از مناطق گرمسیری است. تخمین زده می‌شود که حدود ۴۰ میلیون آمریکایی به ویژه کودکان، مبتلا به کرم‌های سنجاقی باشند.

چرخه زندگی و اپیدمیولوژی کرم بالغ انترویوس حدود یک سانتی‌متر طول داشته و ساکن سکوم است. کرم ماده باردار در شب به اطراف مقعد مهاجرت کرده و تا حدود ۲۰۰۰ تخم نابالغ آزاد می‌کند. تخم‌ها طی چند ساعت عفونت‌زا شده و به شیوه تماس دست با دهان منتقل می‌شود. لارو از تخم بلعیده شده خارج و بالغ می‌شود. این چرخه زندگی حدود یک ماه طول می‌کشد و کرم‌های بالغ حدود ۲ ماه زنده می‌مانند. خاراندن ناحیه پری‌آنال و انتقال تخم‌های عفونت‌زا روی دست یا زیر ناخن به دهان، موجب عفونت خود فرد می‌شود. به علت سهولت انتقال فرد به فرد کرم سنجاقی، عفونت با این کرم در میان اعضاء خانواده شایع است.

تظاهرات بالینی بیشتر عفونت‌های ناشی از کرم سنجاقی بدون علامت هستند. خارش اطراف مقعد علامت اصلی این عفونت است. خارش معمولاً در شب به علت مهاجرت شبانه کرم ماده بالغ بدتر می‌شود، این خارش ممکن است باعث خراشیدگی و اضافه شدن عفونت باکتریال شود. عفونت‌های شدید عامل درد شکمی و کاهش وزن نیز توصیف شده‌اند. در موارد نادر، کرم‌های سنجاقی وارد دستگاه تناسلی زنان شده و موجب ولوواژینیت و گرانولوم‌های لگنی یا صفاقی می‌شوند. در عفونت با این انگل، انوزینوفیلی ناشایع است.

مؤثرتر از آلبندازول (400mg روزانه به مدت ۳ روز) است. در استروئیدلوییدیاز منتشر، درمان با ایورمکتین باید حداقل به مدت ۱۴ روز یا حداقل یک هفته بعد از ریشه‌کنی انگل‌ها، ادامه یابد. در بیمارانی که نقص ایمنی دارند، دوره‌ی ایورمکتین باید ۲ هفته پس از درمان اولیه تکرار شود. در کسانی که نمی‌توانند ایورمکتین را به صورت خوراکی مصرف کنند، این دارو به طور موفقی به صورت تزریقی (زیر جلدی یا عضلانی) تجویز شده است.

■ تریکوریزیس

بیشتر عفونت‌های ناشی از تریکوریز تریکوریز^۱ بدون علامت هستند، ولی عفونت‌های شدید ممکن است موجب علائم گوارشی شوند. همانند سایر کرم‌هایی که از طریق خاک منتقل می‌شوند، کرم شلاقی نیز در مناطق گرمسیری و نیمه گرمسیری انتشار جهانی داشته و بیشتر در کودکان فقیر در مناطق دچار کمبود امکانات دیده می‌شود.

چرخه زندگی کرم تریکوریز بالغ در کولون و سکوم زندگی می‌کند و قسمت قدامی خود را وارد مخاط سطحی می‌نماید. کرم ماده بالغ روزانه هزاران تخم تولید می‌کند که این تخم‌ها همراه مدفوع دفع شده و در خاک بالغ می‌شوند. پس از بلعیدن تخم عفونت‌زا، تخم در دودنوم باز شده و لاروها از آن خارج می‌شوند که قبل از مهاجرت به روده بزرگ، بالغ می‌شود. کل چرخه زندگی این انگل حدود ۳ ماه طول می‌کشد و کرم بالغ ممکن است تا چندین سال زنده بماند.

تظاهرات بالینی واکنش‌های بافتی در برابر تریکوریز خفیف هستند. بیشتر افراد آلوده بدون علامت بوده یا یا انوزینوفیلی نیز ندارند. عفونت‌های شدید ممکن است موجب انمی، درد شکمی، بی‌اشتهایی و اسهال خونی یا موکویید شبیه بیماری التهابی روده (IBD) شوند. عفونت‌های شدید در کودکانی که دچار سوءتغذیه و سایر بیماری‌های اسهالی هستند موجب پرولاپس رکتوم می‌شوند. همچنین عفونت نسبتاً شدید با تریکوریز عامل تأخیر رشد هستند.

تشخیص و درمان در آزمایش مدفوع به راحتی می‌توان تخم‌های 20×50 میکرومتری لیمویی شکل تریکوریز را شناسایی کرد. گاهی می‌توان کرم‌های بالغ را که ۳ تا ۵ سانتی‌متر



تشخیص از آنجایی که معمولاً تخم‌های کرم سنجاقی در مدفوع آزاد نمی‌شود، لذا نمی‌توان با جستجوی تخم و انگل در مدفوع این عفونت را تشخیص داد. در عوض می‌توان تخم‌های چسبیده به ناحیه اطراف مقعد را توسط چسباندن نوار سلولز استات در هنگام صبح شناسایی کرد. پس از انتقال نوار سلولز استات روی لام میکروسکوپ، بررسی با میکروسکوپ می‌تواند تخم‌های مشخص کرم‌های سنجاقی را که بیضی شکل بوده و اندازه 55×25 میکرومتر داشته و یک طرف آنها صاف می‌باشد، نمایان سازد.

نمونه‌های ناشی از کرم

درمان

انتروبیازیس

به بالغین و کودکان مبتلا باید مبندازول (100 mg یک دوز) یا آلبندازول (400 mg یک دوز) داده شود و این درمان ۲ هفته بعد تکرار شود. درمان افراد خانواده نیز جهت حذف مخازن بدون علامت این انگل، توصیه می‌شود.

تريکواسترونزيبليازيس

گونه‌های تريکواسترونزيبلوس معمولاً انگل حیوانات گیاهخوار هستند، ولی گاهی موجب عفونت انسانی به ویژه در آسیا و آفریقا می‌شوند. انسان با خوردن اتفاقی لارو تريکواسترونزيبلوس موجود در سبزیجات برگ‌دار آلوده، مبتلا می‌شود. این لارو در انسان مهاجرت نمی‌کند ولی مستقیماً در روده کوچک به کرم بالغ تبدیل می‌شود. این کرم‌ها نسبت به کرم‌های قلبی، خون کمتری می‌خورند، لذا بیشتر افراد مبتلا بدون علامت هستند؛ ولی عفونت‌های شدید ممکن است سبب بروز آنمی خفیف و اتوزینوفیلی شوند. تخم‌های تريکواسترونزيبلوس که در مدفوع یافت می‌شوند شبیه تخم‌های کرم قلبی هستند ولی اندازه آنها بزرگتر است ($85 \times 15 \mu\text{m}$). درمان مناسب این عفونت مبندازول یا آلبندازول است (فصل ۲۲۲).

آنيزاکيازيس

آنيزاکيازيس^۱ یک عفونت گوارشی است که در اثر بلعیدن اتفاقی ماهی نپخته آب شور محتوی لارو نماتودی از خانواده آنيزاکيده، ایجاد می‌شود. میزان بروز این بیماری در ایالات متحده به علت گسترش استفاده از ماهی خام افزایش یافته است. بیشتر موارد آنيزاکيازيس در ژاپن، هلند و شیلی که ماهی نپخته (به ترتیب ماهی‌های sashimi، pickled green herring و ceviche) جزء

غذاهای اصلی آنها است، رخ می‌دهد. نماتودهای آنيزاکيده انگل پستانداران بزرگ دریایی مثل وال‌ها، دلفین‌ها و فک‌ها هستند. در قسمتی از چرخه زندگی پیچیده انگل که زنجیره غذاهای دریایی را درگیر می‌کند، لارو عفونت‌زا وارد بافت عضلانی بسیاری از ماهی‌ها می‌شود. هر دو گونه *Anisakis simplex* و *Pseudoterranova decipiens* در آنيزاکيازيس انسانی نقش دارند، ولی یک سندرم گاستریک مشابه ممکن است، توسط لارو قرمز یواسترونزيبيلد (انگل پرندگان ماهیخوار) ایجاد شود.

وقتی انسان ماهی خام آلوده را مصرف کند، ممکن است لارو زنده طی ۴۸ ساعت با سرفه بالا بیاید. همچنین ممکن است لارو بلافاصله مخاط معده را سوراخ کند. پس از چندین ساعت، درد شدید قسمت فوقانی شکم همراه با تهوع و گاهی نیز استفراغ رخ داده و علائمی شبیه شکم حاد به وجود می‌آید. با مشاهده مستقیم انگل توسط اندوسکوپي فوقانی، مشخص کردن کرم توسط مطالعات رادیوگرافیک با ماده حاجب یا بررسی‌های هیستوپاتولوژیک روی بافت‌های نمونه‌برداری شده، تشخیص قطعی می‌شود. خارج کردن لارو فرو رفته در مخاط توسط اندوسکوپي درمانی است. ممکن است لارو این کرم وارد روده باریک شده و با سوراخ کردن مخاط، پاسخ اتوزینوفیلیک گرانولوماتوز شدیدی را تحریک کند. علائم این حالت ممکن است یک یا دو هفته پس از مصرف غذای آلوده با درد شکمی متناوب، اسهال، تهوع و تب، شبیه علائم بیماری کرون، پدیدار شوند. بلع پروتئین‌های مشتق شده از آنيزاکيس از طریق مصرف گوشت ماهی حاوی انگل‌های آنيزاکيس می‌تواند پاسخ‌های گوارشی آلرژیک و حتی آنافیلاکتیک را برانگیزاند.

تشخیص ممکن است از طریق مطالعات گوارش فوقانی با باریم یا سایر رادیوگرافی‌ها مطرح شود و از طریق رزکسیون جراحی علاج‌بخش گرانولوم که کرم در آن قرار دارد، تأیید گردد. از آنجایی که لارو آنيزاکيد در انسان بالغ نمی‌شود، لذا تخم‌های این انگل در مدفوع یافت نمی‌شوند. تست‌های سرولوژیک برای تشخیص این انگل ابداع شده اما به طور گسترده در دسترس نیست.

لارو آنيزاکيد موجود در ماهی‌های آب شور با پختن آنها در دمای 60°C یا منجمد کردن در دمای -20°C به مدت ۳ روز یا روش انجماد سریع تجاری از بین می‌روند، ولی با نمک‌زدن، در سرکه خواباندن یا دودی کردن از بین نخواهند رفت. هیچ درمان

مزانتریک، ترومبوز یا انفارکتوس واضح روده شوند. علائم این عفونت که شامل درد و تدرنس شکم، تب، استفراغ و توده قابل لمس در فضای ایلایک راست است، ممکن است با آپاندیسیت اشتباه شود. لکوسیتوز و اتوزینوفیلی واضح دیده می‌شود. ممکن است CT با ماده حاجب روده ملتهب به همراه انسداد را نشان دهد، ولی معمولاً تشخیص با جراحی و برداشت قسمتی از روده قطعی می‌شود. بررسی پاتولوژیک ضخیم شدن دیواره روده و گرانولوم‌های اتوزینوفیلیک که تخم‌های آنژیواسترونزیلوس را احاطه کرده‌اند، را نشان می‌دهد. در موارد غیرجراحی، تشخیص تنها براساس یافته‌های بالینی صورت می‌گیرد، زیرا لارو و تخم این انگل قابل شناسایی در مدفوع نیست. تأثیر درمان طبی برای آنژیواسترونزیلیازیس شکمی مشخص نیست. در مواردی که بیمار علائم شدید دارد، مراقبت دقیق و برداشتن ناحیه مبتلا طی جراحی، درمان اصلی عفونت است.

■ برای مطالعه بیشتر

- BETHONY J et al: Soil-transmitted helminth infections: Ascariasis, trichuriasis, and hookworm. *Lancet* 367:1521, 2006.
- FOX LM: Ivermectin: Uses and impact 20 years on. *Curr Opin Infect Dis* 19:588, 2006.
- HOCHBERG NS, HAMER DH: Anisakidosis: Perils of the deep. *Clin Infect Dis* 51:806, 2010.
- HORTON J: Albendazole: A review of anthelmintic efficacy and safety in humans. *Parasitology* 121(Suppl):S113, 2000.
- LOUKAS A et al: Hookworm infection. *Nat Rev Dis Primers* 2:16088, 2016.
- MONTRESSOR A et al: The global progress of soil-transmitted helminthiasis control in 2020 and World Health Organization targets for 2030. *PLoS Negl Trop Dis* 14:e0008505, 2020.
- NUTMAN TB: Human infection with *Strongyloides stercoralis* and other related *Strongyloides* species. *Parasitology* 144:263, 2017.
- O'CONNELL EM et al: *Ancylostoma ceylanicum* hookworm in Myanmar refugees, Thailand, 2012-2015. *Emerg Infect Dis* 1472:24 2018.

دارویی برای این انگل وجود ندارد و در صورت امکان باید بافت آلوده به روش جراحی یا اندوسکوپیک برداشته شود.

■ کاپیلاریازیس

کاپیلاریازیس روده‌ای با خوردن گوشت خام ماهی آلوده به کاپیلاریا فیلیپینسیس^۱ ایجاد می‌شود و عفونت خودبخودی متعاقب آن می‌تواند منجر به سندرم لاغری شدید شود. این بیماری بیشتر در فیلیپین، تایلند و گاهی نیز در سایر نقاط آسیا دیده می‌شود. چرخه طبیعی کاپیلاریا فیلیپینسیس ماهی‌های آب شیرین و شور را دربر می‌گیرد. وقتی انسان ماهی آلوده را به صورت خام مصرف می‌کند، لاروهای این انگل درون روده به کرم‌های بالغی تبدیل می‌شوند که تعداد زیادی لارو مهاجم تولید کرده و باعث التهاب روده و تخریب پرزهای روده‌ای می‌شوند. کاپیلاریاز شروع تدریجی داشته و با درد غیراختصاصی شکم و اسهال آبکی تظاهر می‌نماید. در صورت عدم درمان، عفونت خودبخودی پیشرونده ناشی از این انگل می‌تواند منجر به انتروپاتی با از دست دادن پروتئین و سوءجذب شدید و درنهایت مرگ ناشی از کاشکسی (لاغری شدید)، نارسایی قلبی یا عفونت ثانویه شود. شناسایی تخم‌های مشخص بادم زمینی شکل (۲۰×۴۰ میکرومتر) در آزمایش مدفوع، تشخیص را قطعی می‌کند. بیمارانی که دچار بیماری شدید می‌شوند باید بستری شده و علاوه بر درمان‌های حمایتی درمان طولانی‌مدت ضد کرم با آلبندازول (۲۰۰mg دو بار در روز به مدت ۱۰ روز) نیز دریافت کنند (فصل ۲۲۲).

■ آنژیواسترونزیلیازیس شکمی

آنژیواسترونزیلیازیس شکمی در آمریکای لاتین و آفریقا یافت می‌شود. انگل *Angiostrongylus costaricensis* که با حیوانات مشترک است، موجب ایلئوکولیت اتوزینوفیلیک متعاقب مصرف سبزیجات آلوده می‌شود. در حالت عادی این انگل، موش و سایر جونندگان را آلوده کرده و حلزون‌ها و لیسه‌ها^۲ میزبان واسطه آن هستند. انسان به صورت اتفاقی با خوردن لاروهای عفونت‌زای موجود روی سبزیجات و میوه‌های آلوده به مواد دفعی نرم‌تنان به این انگل مبتلا می‌شود که در این میان کودکان در معرض بیشترین خطر ابتلا هستند. این لاروها دیواره روده را سوراخ کرده و با مهاجرت به شریان مزانتریک در آنجا به کرم‌های بالغ تبدیل می‌شوند. تخم‌هایی که در دیواره روده جایگزین شده‌اند، یک واکنش اتوزینوفیلیک گرانولوماتوز شدید را تحریک می‌کنند و کرم‌های بالغ نیز ممکن است باعث آرتریت

۱- *Capillaria philippinensis*

۲- حلزون‌های بی‌مدف - مترجم.

فیلا ریال و عفونت های مشابه

Thomas B. Nutman, Peter F. Weller



بیماری های ناقلی از کرم

تماس پیدا کرده اند، حادثه و شدیدتر از بومیان مناطق اندمیک است.

فیلا ریازیس لنفاوی

فیلا ریازیس لنفاوی توسط ووشرریا بانکروفتی، بروجیا مالایی یا بروجیا تیمری^۱ ایجاد می شود. انگل های بالغ نخی شکل در رگ های لنفی یا گره های لنفاوی ساکن می شوند و ممکن است تا بیش از دو دهه در آنجا باقی بمانند.

■ اپیدمیولوژی

ووشرریا بانکروفتی، گسترده ترین انگل فیلا ریایی انسان است که حدود ۱۱۰ میلیون نفر را در سراسر جهان آلوده کرده و در تمامی مناطق گرمسیری و نیمه گرمسیری شامل آسیا و جزایر اقیانوس آرام، آفریقا، مناطقی از آمریکای جنوبی و حوضه دریایی کارائیب یافت می شود. انسان ها تنها میزبان نهایی این انگل هستند. معمولاً نوع ساب پرئودیک ووشرریا بانکروفتی تنها در جزایر اقیانوس آرام یافت می شود و در سایر مناطق حالت دوره ای شبانه دارد. در حالت دوره ای شبانه، میکرو فیلا ریایا در طول روز در خون بسیار کمیاب بوده و در شب افزایش می یابند در حالی که در نوع ساب پرئودیک میکرو فیلا ریایا در تمام طول روز در خون یافت می شوند و در بعد از ظهر به حداکثر مقدار خود می رسند. ناقل طبیعی ووشرریا بانکروفتی در مناطق شهری پشه های کولکس^۲ و در مناطق روستایی پشه های آنوفل^۳ یا آندس^۴ هستند.

فیلا ریاز بروجیایی ناشی از بروجیا مالایی عمدتاً در شرق هند، اندونزی، مالزی و فیلیپین رخ می دهد. بروجیا مالایی نیز از نظر نوسان دوره ای میکرو فیلا ریایا به دو نوع متمایز تقسیم می شود، نوع شبانه که شایع تر بوده و در نزدیکی شالیزارهای برنج ساحلی دیده می شود و نوع نیمه دوره ای که در جنگل ها دیده می شود. بروجیا مالایی در حالت عادی گربه ها را نیز مانند انسان مبتلا می سازد. بروجیا تیمری تنها در جزایر اندونزی جنوب شرقی یافت می شود.

کرم های فیلا ریایی نماتودهایی هستند که در بافت های زیرجلدی و لنفاوی ساکن می شوند. هشت گونه از کرم های فیلا ریایی انسان را آلوده می کنند (جدول ۱-۲۳۳) که از میان آنها چهار گونه ووشرریا بانکروفتی^۱، بروجیا مالایی^۲، انکوسرکا ولولوس^۳ و لوالوا^۴ عامل اغلب عفونت های علامتدار فیلا ریایی هستند. انگل های فیلا ریایی که حدود ۱۷۰ میلیون نفر را در سراسر جهان آلوده کرده اند، توسط گونه های خاص پشه ها یا سایر بندپایان انتقال یافته و دارای چرخه زندگی پیچیده ای شامل مرحله لارو عفونتزا که در بدن حشرات حمل می شود و مرحله کرم بالغ در بافت های زیرجلدی یا لنفاوی انسان، هستند. انگل های حاصل از کرم های بالغ، میکرو فیلا ریایا نام دارند که براساس نوع گونه ۲۰۰ تا ۲۵۰ میکرومتر طول و ۵ تا ۷ میکرومتر عرض دارند و ممکن است واجد یا فاقد یک پوشش شل باشند. میکرو فیلا ریایا ممکن است وارد گردش خون شوند یا از طریق پوست مهاجرت کنند (جدول ۱-۲۳۳). با بلعیدن میکرو فیلا ریایا توسط بندپای ناقل و تبدیل آن طی یک تا دو هفته به یک لارو عفونتزای جدید، چرخه زندگی انگل کامل می شود. کرم های بالغ چندین سال زنده می مانند در حالی که میکرو فیلا ریایا بین ۳ تا ۳۶ ماه زنده می ماند. همزیست درون سلولی باکتریایی به نام ولباچیا^۵ در تمام مراحل گونه های بروجیا، ووشرریا، مانسونلا و اونکوسرکا در داخل سلول دیده می شود و به هدفی برای درمان دارویی ضد فیلا ریایی تبدیل شده است.

معمولاً انسان با تماس مکرر و طولانی مدت با لارو عفونتزا به این انگل مبتلا می شود. از آنجایی که تظاهرات بالینی بیماری های فیلا ریایی نسبتاً آهسته ایجاد می شوند، لذا این عفونت ها باید به عنوان بیماری های مزمن همراه با اثرات ناتوان کننده بلندمدت در نظر گرفته شوند. در بیمارانی که بومی مکان های آندمیک بوده و در طول زندگی خود با این انگل در تماس بوده اند، ماهیت، شدت و زمان بندی علائم بالینی فیلا ریاز به طور مشخصی با ماهیت، شدت و زمان بندی علائم بیماری در مسافران یا افرادی که به تازگی وارد این مناطق شده اند، متفاوت است. در واقع این بیماری در افرادی که به تازگی با این انگل

1- Wuchereria bancrofti

2- Brugia malayi

3- Onchocerca volvulus

4- Loa Loa

5- Wolbachia

6- Brugia timori

7- Culex

8- anophele

9- aedes

ORGANISM	PERIODICITY	DISTRIBUTION	VECTOR	LOCATION OF ADULT	MICROFILARIAL LOCATION	SHEATH
<i>Wuchereria bancrofti</i>	Nocturnal	Cosmopolitan areas worldwide, including South America, Africa, southern Asia, Papua New Guinea, China, Indonesia	<i>Culex, Anopheles</i> (mosquitoes)	Lymphatic tissue	Blood	+
	Subperiodic	Eastern Pacific	<i>Aedes</i> (mosquitoes)	Lymphatic tissue	Blood	+
<i>Brugia malayi</i>	Nocturnal	Southeast Asia, Indonesia, India	<i>Mansonia, Anopheles</i> (mosquitoes)	Lymphatic tissue	Blood	+
	Subperiodic	Indonesia, Southeast Asia	<i>Coquillettidia, Mansonia</i> (mosquitoes)	Lymphatic tissue	Blood	+
<i>Brugia timon</i>	Nocturnal	Indonesia	<i>Anopheles</i> (mosquitoes)	Lymphatic tissue	Blood	+
<i>Loa loa</i>	Diurnal	West and Central Africa	<i>Chrysops</i> (deerflies)	Subcutaneous tissue	Blood	+
<i>Onchocerca volvulus</i>	None	South and Central America, Africa	<i>Simulium</i> (blackflies)	Subcutaneous tissue	Skin, eye	-
<i>Mansonella ozzardi</i>	None	South and Central America	<i>Culicoides</i> (midges)	Undetermined site	Blood	-
	None	Caribbean	<i>Simulium</i> (blackflies)	Undetermined site	Blood	-
<i>Mansonella perstans</i>	None	South and Central America, Africa	<i>Culicoides</i> (midges)	Body cavities, mesentery, perirenal tissue	Blood	-
<i>Mansonella streptocerca</i>	None	West and Central Africa	<i>Culicoides</i> (midges)	Subcutaneous tissue	Skin	-

■ پاتولوژی

تغییرات پاتولوژیک اصلی در اثر آسیب التهابی به لنفاتیک‌ها ناشی می‌شود که این اثر توسط کرم‌های بالغ ایجاد می‌شوند و میکروفیلاریاها در این تغییرات نقشی ندارند. کرم‌های بالغ در لنفاتیک‌های آوران یا سینوس‌های گره‌های لنفاوی ساکن شده و موجب اتساع رگ‌های لنفی و ضخیم شدن دیواره آنها می‌شوند. ارتشاح پلاسماسل‌ها، اتوزینوفیل‌ها و ماکروفاژها درون و در اطراف عروق مبتلا به همراه تکثیر اندوتلیوم و بافت همبند موجب پیچ‌خوردگی لنفاتیک‌ها و آسیب یا از کارافتادگی درپچه‌های رگ‌های لنفاوی می‌شوند. سپس لنف ادم و تغییرات ایستایی مزمن به وسیله ادم سفت یا قوی در پوست ناحیه مبتلا جایگزین می‌شود. این عوارض ناشی از فیلاریاز، هم به علت اثرات مستقیم کرم‌ها و هم به علت پاسخ التهابی میزبان در برابر انگل ایجاد می‌شوند. اعتقاد بر این است که این پاسخ‌های التهابی، فرآیندهای گرانولوماتوز و پرولیفراتیوی را پدید می‌آورند که سرانجام باعث انسداد کامل لنفاوی می‌شوند. گمان می‌رود تا زمانی که کرم زنده است رگ لنفی نیز باز می‌ماند، و مرگ کرم واکنش‌های گرانولوماتوز و فیبروز را تحریک می‌کند. علی‌رغم وجود رگ‌های جنبی لنفاوی، انسداد لنفی موجب اختلال در عملکرد این سیستم می‌گردد.

■ تظاهرات بالینی

شایع‌ترین تظاهرات فیلاریاز لنفاوی عبارت‌اند از: میکروفیلارمی بدون علامت (یا ساب‌کلینیکال)، هیدروسل (شکل ۱-۲۳۳)، آدنولنفانژیت حاد (ADL) و گرفتاری مزمن لنفاوی. در مناطقی

که ووشرریا بانکروفتی یا بروجیا مالایی اندمیک هستند، بیشتر افراد مبتلا علی‌رغم داشتن میکروفیلاریاها در خون محیطی، علائم بالینی واضح اندکی از عفونت فیلاریایی بروز می‌دهند. این افراد گرچه از نظر بالینی بدون علامت هستند، ولی تقریباً همه افراد دچار میکروفیلارمی با ووشرریا بانکروفتی یا بروجیا مالایی، دارای درجاتی از بیماری ساب‌کلینیکال شامل هماچوری میکروسکوپی و/یا پروتئینوری، لنفاتیک‌های متسع (و پیچ‌خورده - قابل مشاهده در گرافی) و (در مردان مبتلا به ووشرریا بانکروفتی) اتساع رگ‌های لنفی کیسه بیضه (قابل تشخیص توسط سونوگرافی) هستند. علی‌رغم این یافته‌ها، به نظر می‌رسد بیشتر افراد سال‌ها از نظر بالینی بدون علامت باقی می‌مانند و در تعداد نسبتاً کمی از آنها عفونت به سوی بیماری حاد یا مزمن پیشرفت می‌کند.

مشخصه آدنولنفانژیت حاد (ADL) تب بالا، التهاب لنفاتیک‌ها (لنفانژیت و لنفادنیت) و ادم موضعی گذرا است. لنفانژیت رتروگرید بوده و از گره لنفاوی که محلی که کرم بالغ در آن ساکن شده است را درناز می‌کند به سمت محیط گسترش می‌یابد. معمولاً گره‌های لنفاوی ناحیه‌ای بزرگ شده و کل کانال لنفاتیک ممکن است متورم و ملتهب شود. همچنین ممکن است به‌طور همزمان ترومبوفلیت موضعی نیز ایجاد شود. در فیلاریاز بروجیایی ممکن است در مسیر لنفاوی مبتلا، یک آبسه موضعی منفرد ایجاد شده و متعاقباً به سوی سطح پاره شود. در هر دو نوع فیلاریاز بروجیایی و بانکروفتی، لنفادنیت و لنفانژیت هم اندام‌های تحتانی و هم اندام‌های فوقانی را درگیر می‌کنند، ولی درگیری رگ‌های لنفی ناحیه تناسلی تقریباً همیشه و به صورت

■ تشخیص

تشخیص قطعی تنها با شناسایی انگل‌ها صورت می‌پذیرد، لذا این گونه تشخیص می‌تواند دشوار باشد. کرم‌های بالغی که در گره‌ها یا رگ‌های لنفاوی ساکن شده‌اند، عمدتاً غیرقابل دسترس هستند. در خون، مایع هیدروسل یا (گاهی) در سایر مایعات بدن می‌توان میکروفیلاریاها را یافت. این مایعات را می‌توان به صورت مستقیم یا جهت دستیابی به حساسیت بیشتر پس از تغلیظ انگل‌ها با عبور دادن مایع از صافی با منافذ استوانه‌ای پلی‌کربنات (با اندازه منافذ ۳ میکرون) یا با سانتریفوژ مایع فیکس شده در فرمالین ۲٪ (روش تغلیظ Knott's)، توسط میکروسکوپ بررسی نمود. زمان خونگیری از بیمار بسیار مهم بوده و این زمان باید براساس نوسان دوره‌ای میکروفیلاریا در هر منطقه اندمیک تعیین شود. در بسیاری از افراد مبتلا، میکروفیلاریاها در خون وجود نداشته و تشخیص قطعی در آنان مشکل است. روش‌های شناسایی آنتی‌ژن‌های در گردش ووشرریا بانکروفتی تشخیص عفونت همراه با میکروفیلارمی و بدون میکروفیلارمی (cryptic) را ممکن می‌سازند. به این منظور دو نوع تست تجاری موجود می‌باشند: یکی به روش الایزا و دیگری به روش ایمونوکروماتوگرافی سریع. حساسیت هر دوی این روش‌ها بین ۹۳ تا ۱۰۰٪ و اختصاصی بودن آنها نزدیک به ۱۰۰٪ است. در حال حاضر هیچ تستی جهت شناسایی آنتی‌ژن‌های در گردش در فیلاریاز بروجیایی موجود نیست.

روش‌هایی مبتنی بر واکنش پلی‌مراز زنجیره‌ای (PCR) برای شناسایی DNA ووشرریا بانکروفتی و بروجیا مالایی در خون ارائه شده‌اند. برخی از مطالعات نشان داده‌اند که حساسیت این روش‌های تشخیص برابر یا بیشتر از روش‌های پارازیتولوژیک است.

در افراد مشکوک به فیلاریازیس لنفاوی، بررسی اسکروتوم، گره‌های لنفاوی، یا پستان (در زنان) توسط اولتراسوند با فرکانس بالا به همراه تکنیک‌های داپلر ممکن است کرم‌های بالغ متحرک درون رگ‌های لنفی متسع را نشان دهد. در بیش از ۸۰٪ از مردان مبتلا به ووشرریا بانکروفتی می‌توان کرم‌ها را در لنفاتیک‌های طناب اسپرماتیک مشاهده کرد. کرم‌های زنده بالغ الگوی حرکتی مخصوصی درون رگ‌های لنفاوی دارند (علامت رقص فیلاریا). تصویربرداری به روش لنفوسینتی‌گرافی

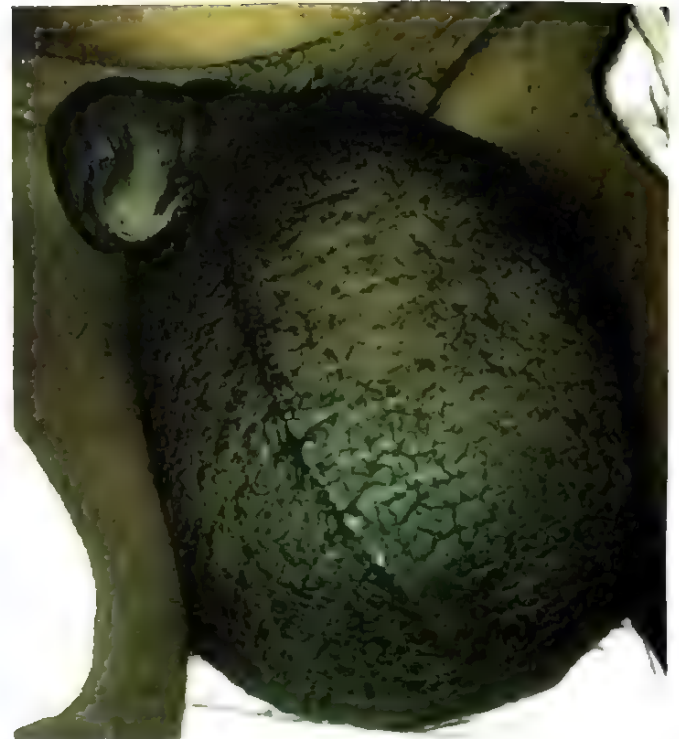
اختصاصی در عفونت ناشی از ووشرریا بانکروفتی رخ می‌دهد. درگیری ناحیه تناسلی می‌تواند به شکل فونیکولیت، اپیدیدیمیت و درد و تندرینس اسکروتوم تظاهر یابد. در مناطق اندمیک شکل دیگری از بیماری حاد (درماتولنفانژیوآدنیت - DLA) نیز به صورت سندرمی شامل تب بالا، لرز، درد عضلانی و سردرد شناخته می‌شود. در این بیماری پلاک‌های ادماتوی التهابی که به وضوح از پوست سالم افتراق داده می‌شود، مشاهده می‌شوند. ممکن است وزیکول‌ها، اولسرها و هیپریپگماتاسیون نیز دیده شود. اغلب شرح حالی از تروما، سوختگی، اشته، گزش حشرات، ضایعات منگنه مانند یا آسیب شیمیایی وجود دارد. ضایعات محل ورود (entry) به ویژه در میان انگشتان شایع است. DLA اغلب به عنوان سلولیت تشخیص داده می‌شود.

اگر آسیب لنفاوی گسترش یابد، لنف ادم گذرا به سوی انسداد لنفاوی و تغییرات دائمی همراه با الفانتیازیس^۱ (فیل پایی) پیشرفت می‌کند (شکل ۲-۲۳۳). متعاقب ادم گوده‌گذار اولیه، ادم سخت و ضخیم شدن بافت‌های جلدی و هیپرکراتوز رخ می‌دهد. سپس پوست شکاف می‌خورد و تغییرات هیپرپلاستیک ایجاد می‌شود. در چنین بافت‌هایی که خونرسانی ضعیف دارند، عفونت ثانویه یکی دیگر از مشکلات است. در فیلاریاز بانکروفتی که در آن درگیری ناحیه تناسلی شایع است، ممکن است هیدروسل ایجاد شود (شکل ۱-۲۳۳) که در مراحل پیشرفته این حالت موجب لنف ادم اسکروتوم و الفانتیازیس اسکروتوم می‌شود. در صورتی که انسداد لنفاتیک‌های خلف صفاقی وجود داشته باشد، افزایش فشار لنفاتیک‌های کلیوی منجر به پاره شدن آنها و بروز شیلوری^۲ می‌شود که معمولاً متناوب بوده و در صبح واضح‌تر است.

تظاهرات بالینی عفونت‌های فیلاریایی در مسافران یا کسانی که به تازگی وارد مناطق اندمیک شده‌اند، متمایز است. در این افراد تعداد گزش کافی توسط ناقلین آلوده طی یک دوره ۳ تا ۶ ماهه می‌تواند موجب التهاب حاد لنفاوی یا اسکروتوم با یا بدون کهیر و آنژیوادم موضعی شود. معمولاً متعاقب لنفادنیت گره‌های لنفاوی اپی‌تروکلئار، آگزیلاری، فمورال یا اینگوینال، گسترش رو به عقب لنفانژیت رخ می‌دهد. حملات حاد کوتاه‌مدت بوده و این بیماران معمولاً دچار تب نمی‌شوند. این حملات در مجاورت طولانی‌مدت با پشه‌های آلوده، در صورت عدم درمان، شدیدتر شده و منجر به التهاب و انسداد لنفاوی پایدار می‌شوند.



شکل ۲-۲۳۳ الفانتیازیس اندام تحتانی به دنبال عفونت و وشرریا باکتری.



شکل ۱-۲۳۳ هیدروسل به دنبال عفونت و وشرریا باکتری

عفونت و تروما افتراق داده شود. گسترش رو به عقب لنفانژیت ویژگی بارزی است که لنفانژیت فیلازیایی را از لنفانژیت باکتریال صعودی متمایز می‌سازد. لنف ادم مزمن فیلازیایی باید از لنف ادم ناشی از بدخیمی، اسکار بعد از عمل جراحی، تروما، وضعیت‌های ادماتوی مزمن و ناهنجاری‌های مادرزادی سیستم لنفاوی تمایز داده شود.

درمان

فیلازیازیس لنفاوی

با تعاریف جدید سندرم‌های بالینی در فیلازیازیس لنفاوی و روش‌های جدید جهت ارزیابی وضعیت بالینی (مانند سونوگرافی، لنفوسیتینوگرافی و روش‌های شناسایی آنتی‌ژن‌های فیلازیایی در گردش، PCR)، رویکرد درمانی می‌تواند براساس وضعیت عفونت صورت گیرد.

دی‌اتیل کاربامازین (DEC, ۶mg/kg, روزانه به مدت ۱۲ روز) خوراکی، که اثر کشندگی روی ماکرو و میکروفیلاریاها دارد، همچنان درمان انتخابی فیلازیازیس لنفاوی فعال (که به صورت میکروفیلازمی، آنتی‌ژن مثبت یا مشاهده کرم‌های بالغ در

رادیونوکلئید از اندام‌ها، هم در افراد میکروفیلازمیک بدون علامت و هم در افرادی که علائمی از پاتولوژی لنفاوی دارند، به‌طور قابل اعتمادی نشان‌دهنده ناهنجاری‌های گسترده لنفاوی است. این روش علی‌رغم توانایی بالقوه در مشخص کردن تغییرات آناتومیک ناشی از عفونت، روش برتری در تشخیص افراد مشکوک به عفونت محسوب نمی‌شود و عمدتاً یک روش تحقیقاتی است، گرچه استفاده از آن برای بررسی لنفادم با هر علتی افزایش یافته است. اتوزینوفیلی و افزایش غلظت سرمی E_h و آنتی‌بادی ضد فیلازیایی به نفع تشخیص فیلازیاز لنفاوی هستند. در عین حال واکنش‌های متقاطع زیادی بین آنتی‌ژن‌های فیلازیایی و آنتی‌ژن‌های سایر کرم‌های معمول وجود دارد. این نکته مهم است که آنتی‌ژن‌های اختصاصی W، بانکروفتی و B، مالایی تشخیص داده شده‌اند و در حال حاضر برای استفاده در تست‌های تشخیصی سریع با اختصاصیت بیش از ۹۸٪ در دسترس هستند. با این حال، مثبت بودن سرمی را نمی‌توان با عفونت فعال معادل‌سازی کرد: افراد ساکن مناطق اندمیک می‌توانند در اثر تماس با پشه‌های آلوده، بدون داشتن عفونت فیلازیایی آشکار نسبت به آنتی‌ژن‌های فیلازیایی واکنش نشان دهند و از نظر سرولوژیک، مثبت باشند. باید ADL ناشی از فیلازیازیس لنفاوی، از ترومبوفلیت،

سونوگرافی تعریف می‌شود) است اگرچه آلبندازول (۴۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز خوراکی به مدت ۲۱ روز) نیز اثر کشندگی روی ماکروفیلاریاها دارد. یک دوره ۴ تا ۶ هفته‌ای از درمان روزانه با داکسی‌سایکلین (که ولباشیای همزیست داخل سلولی را هدف قرار می‌دهد)، به مانند دوره ۷ روزه آلبندازول / DEC به صورت روزانه، فعالیت قابل توجه ماکروفیلاریسیدال را نشان می‌دهد. اخیراً اضافه کردن DEC به یک دوره ۳ هفته‌ای درمان با داکسی‌سایکلین در درمان فیلاریازیس لنفاتیک مؤثر شناخته شده است.

رژیم‌هایی که ترکیبی از دوزهای منفرد آلبندازول (۴۰۰mg) به همراه DEC (۶mg/kg) یا ایورمکتین (۲۰۰µg/kg) هستند، همگی اثر پایدار در کشندگی میکروفیلاریاها داشته و بخش اصلی برنامه ریشه‌کنی فیلاریازیس لنفاوی در آفریقا (آلبندازول / ایورمکتین) و مناطق دیگر (آلبندازول / DEC) را تشکیل می‌دهند (به قسمت پیشگیری و کنترل رجوع کنید). اخیراً نشان داده شده که یک رژیم با استفاده از دوزهای منفرد سه داروی ضد فیلاریایی اصلی (آلبندازول / DEC / ایورمکتین) باعث کلیرانس میکروفیلاریایی پایدار حداقل ۲ ساله می‌شود.

همانگونه که قبلاً ذکر شد شواهد زیادی نشان می‌دهند که گرچه افراد مبتلا به میکروفیلارمی و وشرریا بانکروفتی یا بروجیا مالایی ممکن است بدون علامت باشند، ولی تقریباً همه آنها دارای درجاتی از بیماری ساب‌کلینیکال هستند (هماچوری، پروتینوری، اختلالاتی در لنفوسیتوگرافی). لذا جهت پیشگیری از آسیب لنفاوی بیشتر، درمان زودرس افراد بدون علامت که میکروفیلارمی دارند، توصیه می‌شود. در ADL، درمان حمایتی (شامل تجویز داروهای ضد تب و ضددرد)، و در صورت بروز عفونت باکتریایی ثانویه، درمان آنتی‌بیوتیکی توصیه می‌شود. به همین ترتیب، از آنجایی که گرفتاری لنفاوی با وجود کرم‌های بالغ در ارتباط است، در افراد حامل کرم بالغ بدون میکروفیلاریا، درمان با DEC توصیه می‌شود.

در افرادی که دچار تظاهرات مزمن فیلاریاز لنفاوی هستند، رژیم‌های درمانی با تأکید بر بهداشت، پیشگیری از عفونت‌های ثانویه باکتریال و فیزیوتراپی به‌طور گسترده‌ای برای کنترل عوارض استفاده می‌شوند. این رژیم‌ها همانند رژیم‌هایی هستند که در لنف ادم ناشی از اکثر علل غیرفیلاریایی توصیه شده و با نام‌های مختلف مانند فیزیوتراپی ضد احتقان پیچیده^۱ و درمان لنف ادم پیچیده^۲ شناخته می‌شوند. هیدروسل (شکل ۱-۲۳۳) را می‌توان به شیوه جراحی درمان کرد. در بیماران مبتلا

به تظاهرات مزمن فیلاریازیس لنفاتیک‌ها، درمان دارویی باید برای کسانی که شواهد عفونت فعال دارند، انجام شود؛ با این حال نشان داده شده است که یک دوره ۶ هفته‌ای درمان با داکسی‌سایکلین بدون توجه به فعالیت بیماری، موجب بهبود لنف ادم فیلاریایی می‌شود.

عوارض جانبی درمان با DEC عبارت‌اند از: تب، لرز، آرتراژی، سردرد، تهوع و استفراغ. هم‌گسترش و هم‌شدت این واکنش‌ها مستقیماً به تعداد میکروفیلاریاهای موجود در گردش خون بستگی دارد. عوارض جانبی ممکن است به صورت یک واکنش افزایش حساسیت حاد نسبت به آنتی‌ژن‌های آزادشده از انگل‌های کشته شده یا در حال مرگ یا به صورت یک واکنش التهابی القا شده توسط همزیست‌های داخل سلولی ولباشیا که از آشیانه داخل سلولی خود رها شده‌اند، ظاهر کنند.

در صورت تجویز ایورمکتین در فیلاریاز لنفاوی عوارض جانبی آن مشابه DEC است. در بیماران آلوده به لوآلوا که سطوح بالای میکروفیلارمی دارند، DEC به مانند ایورمکتین (مطلب «لوئیزا» در زیر را مشاهده کنید) باعث بروز عوارض وخیم انسفالوپاتیک می‌شود. آلبندازول در استفاده به صورت رژیم‌های تک‌دوز در درمان فیلاریازیس لنفاوی، نسبتاً عوارض جانبی کمتری دارد.

■ پیشگیری و کنترل

افراد برای محافظت از عفونت‌های فیلاریایی باید از تماس با پشه‌های آلوده خودداری کنند که به این منظور استفاده از وسایل حفاظت شخصی نظیر پشه‌بندهای آغشته به حشره‌کش‌هایی نظیر پرمترین توصیه می‌شود. رویکرد فعلی جهت حذف فیلاریازیس لنفاوی به عنوان یک مشکل بهداشت عمومی، تجویز دارو به تمام افراد (MDA)^۳ است. علت انتخاب این رویکرد این اعتقاد است که استفاده گسترده سالیانه از درمان دارویی ضد میکروفیلاریایی (آلبندازول به همراه یا DEC [در همه مناطق به جز مناطقی که در آن انکوسرکیاز نیز اندمیک باشد] یا ایورمکتین یا هم‌ایورمکتین و هم DEC [درمان سه دارویی]) می‌تواند میکروفیلارمی را اساساً سرکوب نماید. اگر سرکوب میکروفیلارمی تلاوم پیدا کند، می‌تواند چرخه انتقال بیماری متوقف شود.

1- complex decongestive physiotherapy

2- complex lymphedema therapy

3- Mass drug administration

■ پاتولوژی

در TPE، میکروفیلاریاها و آنتی ژن های انگل توسط ریه ها به سرعت از جریان خون پاک می شوند و علائم بالینی این بیماری ناشی از واکنش های آلرژیک و التهابی تحریک شده توسط انگل های تصفیه شده از خون هستند. در بعضی بیماران، گیر افتادن میکروفیلاریاها در سایر اعضای سیستم رتیکولواندوتلیال می تواند موجب هپاتومگالی، اسپلنومگالی یا لنفادنوپاتی شود. یک انفیلتراسیون داخل آلوئولی واضح و مملو از ائوزینوفیل، اغلب گزارش می شود و همراه با آن، آزادسازی پروتئین های گرانولی پیش التهابی و سیتوتوکسیک از ائوزینوفیل صورت می گیرد که ممکن است برخی جنبه های پاتولوژی موجود در TPE را توجیه کنند. در صورت عدم درمان موفق، فیبروز بینابینی می تواند منجر به آسیب پیش رونده ریوی شود.

■ تشخیص های افتراقی

TPE باید از آسم، سندرم لوفلر، اسپرژیلوس برونکوپولمونری آلرژیک، گرانولوماتوز آلرژیک همراه با پلی آنژیت (گرانولوماتوز ائوزینوفیلیک با پلی آنژیت سندرم چرگ اشتراوس^۱)، سایر واسکولیت های سیستمیک (بیشتر پری آرتریت ندوزا)، پنومونی ائوزینوفیلیک مزمن و سندرم های هیپرائوزینوفیلیک (HESs) افتراق داده شود.

درمان

ائوزینوفیلی ریوی گرمسیری

DEC (دی اتیل کاربامازین) با دوز ۴-۶ mg/kg روزانه و به مدت ۱۴ روز مصرف می شود. معمولاً علائم ۳ تا ۷ روز پس از شروع درمان از بین می روند. عود بیماری که تقریباً در ۱۲ تا ۲۵٪ موارد رخ می دهد (گاهی اوقات پس از سال ها) نیاز به درمان مجدد دارد.

اونکوسرکیازیس

■ اپیدمیولوژی

عامل انکوسرکیازیس ("کوری رودخانه") نماتود فیلاریایی انکوسرکا ولولوس است که تقریباً ۲۷ میلیون نفر را در ۳۱ کشور دنیا آلوده کرده است. بیشترین اشخاص آلوده با انکوسرکا ولولوس در ناحیه استوایی آفریقا از ساحل اقیانوس اطلس تا

براساس دستورالعمل WHO در ۱۹۹۷، برنامه جهانی ریشه کنی فیلاریازیس لنفاوی شامل تجویز سالیانه دوزهای منفرد DEC به همراه آلبندازول به همه افراد در مناطقی غیر از آفریقا و آلبندازول به علاوه ایورمکتین در آفریقا است. اطلاعات موجود در اواخر سال ۲۰۲۰ نشان داد که بیش از ۷۹۲ میلیون نفر در ۵۳ کشور در این برنامه شرکت کرده اند. نه تنها فیلاریازیس لنفاوی در برخی مناطق مشخص حذف شده است، بلکه اجتناب از ناتوانی و همچنین درمان کرم های رودهای و برخی بیماری های دیگر (به عنوان مثال جرب و آلودگی با شپش) نیز به عنوان فواید دیگر این برنامه ذکر شده اند. استراتژی های این برنامه جهانی در حال تغییر است، و تلاش هایی برای ادغام این برنامه با سایر استراتژی های درمان جمعیتی (نظیر، برنامه های درمان کرم ها، کنترل مالاریا، و کنترل تراخم) با هدف ایجاد یک استراتژی یکپارچه کنترل، در حال انجام است.

ائوزینوفیلی ریوی گرمسیری

ائوزینوفیلی ریوی گرمسیری (TPE)^۱ سندرم مشخصی است که در بعضی از افراد آلوده به گونه های فیلاریای لنفاوی رخ می دهد. بیشتر موارد این بیماری از هند، پاکستان، سریلانکا، برزیل، گویانا و جنوب شرقی آسیا گزارش شده اند؛ کاهش بروز TPE در دهه گذشته احتمالاً منعکس کننده تلاش های جهانی MDA است.

■ تظاهرات بالینی

خصوصیات اصلی این بیماری عبارتند از: شرح حالی از اقامت در مناطق اندمیک فیلاریا، سرفه و ویزینگ ناگهانی (که معمولاً شبانه است و ممکن است مربوط به دوره های بودن شبانه میکروفیلاریاها باشد)، کاهش وزن، تب خفیف، لنفادنوپاتی و ائوزینوفیلی واضح در خون (بیش از ۳۰۰۰ ائوزینوفیل در میکرولیتر). پرتونگاری قفسه صدری یا CT اسکن ممکن است طبیعی باشد، ولی معمولاً خطوط برونکوواسکولار افزایش می یابند. در قسمت های میانی و پایین ریه ممکن است ضایعات منتشر ارزنی یا کدورت های متعدد دیده شود. آزمون های عملکرد ریوی در بیشتر موارد نشانگر اختلالات تحدیدی^۲ و در نیمی از موارد نشانگر نقایص انسدادی هستند. سطح IgE تام سرم (۴-۴۰ KIU/mL) و تیتر آنتی بادی ضد فیلاریایی به طور مشخصی افزایش یافته است.

1- Tropical pulmonary eosinophilia

2- restrictive

3- Churg-Strauss

دریای سرخ زندگی می‌کنند. در قاره آمریکا تنها کشورهای باقیمانده باکانون‌های ایزوله، ونزوئلا و برزیل هستند. عفونت در یمن هم پیدا شده است.

■ اتیولوژی

عفونت انسانی با قرار گرفتن لارو عفونت‌زا روی پوست توسط نیش مگس سیاه آلوده شروع می‌شود. لاروها بالغ شده و به‌طور معمول در ندول‌های زیرجلدی یافت می‌شوند. حدود ۷ ماه تا ۳ سال پس از عفونت، کرم ماده باردار، میکروفیلاریاها را آزاد می‌کند که این میکروفیلاریاها به خارج از ندول مهاجرت کرده و در بافت‌ها پراکنده می‌شوند و بیشتر آنها در درم تجمع می‌یابند. عفونت وقتی به سایر افراد انتقال می‌یابد که یک مگس ماده میکروفیلاریاها را از پوست میزبان ببلعد، این میکروفیلاریاها سپس به لارو عفونت‌زا تبدیل می‌شوند. کرم‌های ماده و نر بالغ انکوسرکا ولولوس به ترتیب ۴۰ تا ۶۰ سانتیمتر و ۳ تا ۶ سانتیمتر طول دارند. طول زندگی کرم‌های بالغ به‌طور میانگین حدود ۹ سال است که می‌تواند تا ۱۸ سال نیز ادامه یابد. از آنجایی که مگس سیاه ناقل در امتداد رودخانه‌های جریان آزاد و جوی‌ها (بویژه تندآب‌ها) تخم‌ریزی می‌کند و پرواز این حشره معمولاً محدود به چند کیلومتری اطراف این مکان‌های تخم‌ریزی است، لذا هم‌گزش و هم انتقال بیماری بیشتر در این مناطق دیده می‌شود.

■ پاتولوژی

انکوسرکیازیس عمدتاً پوست، چشم‌ها و گرم‌های لنفوی را درگیر می‌کند. برخلاف پاتولوژی فیلاریازیس لنفوی، در انکوسرکیازیس آسیب ناشی از میکروفیلاریا است نه انگل‌های بالغ. در پوست، تغییراتی خفیف ولی مزمن التهابی رخ می‌دهد که می‌تواند منجر به از دست رفتن فیبرهای الاستیک، آتروفی و فیروز شود. ندول‌های زیرجلدی (انکوسرکوماتا) عمدتاً از بافت فیروزهای که کرم بالغ را احاطه کرده، تشکیل یافته‌اند و اغلب در اطراف آنها یک حلقه محیطی از سلول‌های التهابی احاطه شده با یک لایه اندوتلیومی (یا منشأ لنفاتیک مشخص می‌شود) وجود دارد. در چشم، تشکیل عروق جدید و اسکار قرنیه منجر به کدورت قرنیه و کوری می‌شود. التهاب اتاقک قدامی و خلفی چشم در بیشتر موارد موجب یوویت قدامی، کوریوریتینیت و آتروفی عصب بینایی می‌شود. گرچه کدورت‌های نقطه‌ای در اطراف میکروفیلاریای مرده یا در حال مردن ناشی از واکنش



شکل ۳-۲۳۳ بروز بثورات پاپولار به دنبال انکوسرکیازیس

التهابی است، ولی پاتوژن اکثر تظاهرات انکوسرکیازیس هنوز نامشخص است.

■ تظاهرات بالینی

پوست خارش و بثورات شایع‌ترین تظاهرات انکوسرکیازیس هستند. خارش می‌تواند ناتوان‌کننده باشد. بثورات عمدتاً پاپولر بوده (شکل ۳-۲۳۳) و بیشتر منتشر هستند تا موضعی. عفونت طولانی‌مدت موجب چروک شدن زودرس و بیش از حد پوست، از دست رفتن فیبرهای الاستیک می‌شود و آتروفی اپیدرم می‌تواند منجر به پوست شل و اضافه، و هیپو یا هیپرپیگمانتاسیون شود. درماتیت اگزمایی موضعی می‌تواند باعث هیپرکراتوز، پوست‌ریزی و تغییرات رنگدانه‌ای شود. در شکل بیش واکنشی ایمونولوژیک انکودرماتیت (به نام *Sowdah* یا انکودرماتیت موضعی)، به علت التهاب شدید که در جریان پاکسازی میکروفیلاریاهای پوست اتفاق می‌افتد، پوست درگیر، تیره می‌شود.

انکوسرکوماتا این ندول‌های زیرجلدی که ممکن است قابل لمس و / یا قابل مشاهده باشند، محتوی کرم بالغ هستند. انکوسرکوماتا روی کوکسیکس (دنبالچه) و ساکروم (استخوان خاجی)، تروکانتر فمور، ستیغ قدامی جانبی و سایر برجستگی‌های

قطعه کوچک (۱-۳mm) با تیغه استریل اسکالپل گرفته می‌شود. هر دو روش یک نمونه بیوپسی پوست بدون خون از بالا تا درست در زیر اپیدرم تهیه می‌کنند. بافت نمونه‌برداری شده در محیط کشت بافتی یا در سالین روی یک لام شیشه‌ای یا میکروپلیت با کف صاف انکوبه می‌شود. پس از ۲ تا ۴ ساعت انکوباسیون (یا گاهی یک شب در مورد عفونت‌های خفیف)، میکروویلاریا از پوست خارج شده و می‌توان آن را توسط بزرگنمایی کم میکروسکوپ مشاهده نمود یا با PCR تشخیص داد.

اوتزینوفیلی و افزایش سطح E_h در سرم شایع است ولی به علت اینکه این موارد در بسیاری از عفونت‌های انگلی دیگر نیز دیده می‌شوند، به تنهایی تشخیصی نیستند. ایمونواسی‌ها جهت شناسایی آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های اختصاصی آنکوسرکا هم در آزمایشگاه‌های تخصصی و هم در بالین بیمار در فرمت‌های تشخیصی سریع به کار می‌روند.

درمان

اونکوسرکایزیس

هدف اصلی درمان پیشگیری از بروز ضایعات غیرقابل بازگشت و کاهش علائم است. دارو درمانی بخش اصلی کنترل بیماری است. ایورمکتین که یک لاکتون ماکروسیکلیک نیمه صنعتی فعال علیه میکروویلاریاها است، خط اول درمان اونکوسرکایزیس محسوب می‌شود. این دارو به صورت خوراکی و تک‌دوز ۱۵۰mg به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن در یک دوره یک‌ساله یا نیم‌ساله تجویز می‌شود. اخیراً برای بهبود خارش و بیماری پوستی تکرار دوره‌های درمانی با ایورمکتین (هر ۳ ماه) پیشنهاد می‌شود.

اکثر افراد هیچ واکنشی در برابر درمان نداشته یا واکنش اندکی دارند. خارش، ادم جلدی و/یا بثورات ماکولوپاپولار حدود ۱ الی ۱۰ درصد افراد درمان‌شده را درگیر می‌نماید. با این وجود در نواحی از آفریقا که آنکوسرکا ولولوس و لولالوا با هم اندمیک هستند، استفاده از ایورمکتین به دلیل بروز آنسفالوپاتی شدید بعد از درمان در بیماران، خصوصاً بیمارانی که تعداد میکروویلاریاهای لولالوا در خون آنها زیاد است (بیش از ۳۰/۰۰۰ میکروویلاریا در هر میلی‌لیتر)، ممنوع است (همانطور که در زنان شیرده یا حامله نیز ممنوع است). گرچه درمان با ایورمکتین سبب افت واضحی در تراکم میکروویلاریاها می‌شود، ولی اثرات آن می‌تواند کوتاه‌مدت باشد (در برخی موارد کمتر از ۳ ماه). بنابراین در مورد علائم پایداری گاهی تکرار تجویز ایورمکتین ضرورت

استخوانی شایع است. آنکوسرکوماتا اندازه‌های متفاوت داشته و به‌طور مشخص سفت و بدون درد است. تخمین زده می‌شود که به‌ازای هر ندول قابل لمس چهار ندول عمیق‌تر و غیرقابل لمس وجود دارد.

بافت چشمی اختلال بینایی، جدی‌ترین عارضه آنکوسرکایز است و معمولاً در افراد مبتلا به عفونت‌های متوسط یا شدید وجود دارد. ضایعات ممکن است در همه قسمت‌های چشم به وجود آیند. شایع‌ترین یافته اولیه، کونژنکتیویت همراه با فتوفوبی است. کراتیت نقطه‌ای (تشکیل یافته از واکنش‌های التهابی حاد که میکروویلاریای مرده را احاطه کرده و به شکل کدورت‌های دانه برفی تظاهر یافته‌اند) در بیماران جوان‌تر شایع بوده و بدون هیچ عارضه‌ای بهبود می‌یابد. کراتیت اسکروزان که در ۱ تا ۵٪ افراد مبتلا رخ می‌دهد، مهم‌ترین علت کوری ناشی از آنکوسرکا است. یووئیت قدامی و ایریدوسیکلیت در نزدیک به ۵٪ افراد آلوده ایجاد می‌شود. ضایعات مشخص کوریوریتینال در نتیجه آتروفی و هیپرپیگمانتاسیون اپیتلیوم پیگمانته شبکه ایجاد می‌شوند. محدود شدن میدان بینایی و آتروفی واضح عصب بینایی نیز ممکن است رخ دهد.

گره‌های لنفاوی لنفادنوپاتی خفیف تا متوسط، به ویژه در نواحی اینگوینال و فمورال شایع است. در این نواحی ممکن است گره‌های بزرگ شده در اثر جاذبه آویزان شده (hanging groin) و پیش‌درآمدی بر فتق اینگوینال و فمورال باشند.

تظاهرات دیگر در بعضی افراد مبتلا به عفونت شدید، کاشکسی و از دست رفتن بافت چربی و توده عضلانی دیده می‌شود. نوعی کوتاه قدی، به نام Nakalanga به درگیری هیپوفیز در این عفونت نسبت داده شده است. اخیراً توجهات به ارتباط بین آنکوسرکایزیس و تشنج (شامل شکل اپیدمیک که سندرم nodding است) جلب شده است. در بالغینی که در اثر این بیماری کور می‌شوند، مرگ‌ومیر سه تا چهار برابر می‌شود.

تشخیص

تشخیص قطعی براساس شناسایی کرم بالغ در یک ندول برداشته شده یا به‌طور شایع‌تر شناسایی میکروویلاریا در نمونه پوستی صورت می‌گیرد. تکه‌های پوست به کمک پانچ قرنی‌های - صلیب‌های یا بلند کردن پوست با نوک سر سوزن و بریدن یک

می‌یابد.

یک دوره‌ی ۶ هفته‌ای درمان با داکسی‌سیکلین اثرات ماکروفیلاریستاتیک دارد زیرا موجب عقیم‌شدن کرم‌های بالغ ماده به مدت طولانی می‌شود.

■ پیشگیری

در مناطقی که شدیداً آندمیک هستند و قابلیت سم‌پاشی مناطق تخم‌ریزی در آنها وجود دارد، کنترل ناقل سودمند است ولی اکثر نواحی آندمیک اوناکوسرکیازیس برای این نوع کنترل مناسب نیستند. امروزه برای قطع انتقال در نواحی آندمیک تجویز مبتنی بر جامعه^۱ هر ۶-۱۲ ماه ایورمکتین مورد استفاده قرار می‌گیرد. این اقدام همراه با کنترل ناقل، به کاهش شیوع بیماری در بسیاری از کانون‌های آندمیک آفریقا و حذف عفونت از اکثر آمریکای لاتین کمک کرده است. هیچ داروی مفیدی برای پروفیلاکسی عفونت ناشی از اوناکوسرکا ولولوس وجود ندارد.

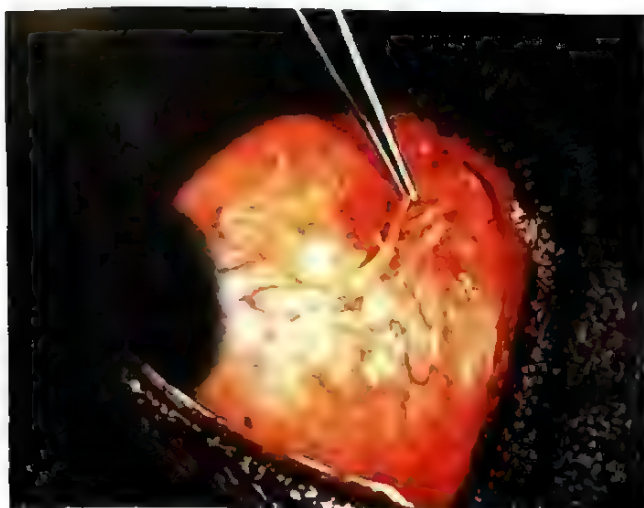
لوئیزایس

■ اتیولوژی و اپیدمیولوژی

عامل لوئیزایس لوآلوا (کرم چشمی آفریقایی) است که در جنگل‌های بارانی آفریقای غربی و مرکزی وجود دارد. انگل‌های بالغ (ماده، به طول ۷۰-۵۰ میلی‌لیتر و پهنای ۰/۵ میلی‌متر؛ نر، به طول ۳۵-۲۵ میلی‌متر و پهنای ۰/۲۵ میلی‌لیتر) در بافت‌های زیرجلدی زندگی می‌کنند. گردش میکروفیلاریاها در خون با دوره‌های روزانه همراه است که اوج آن بین ۱۰ صبح و ۲ بعدازظهر است.

■ تظاهرات بالینی

تظاهرات بالینی در افراد بومی مناطق آندمیک با افراد یا مسافران که اقامت موقت دارند متفاوت است. در جمعیت بومی، لوئیزایس اغلب به صورت عفونت بدون علامت با میکروفیلارمی نمایان می‌شود. ممکن است عفونت تنها زمانی تشخیص داده شود که مهاجرت کرم بالغ به زیر ملتحمه رخ دهد (شکل ۳-۲۳۳) یا ممکن است به صورت تورم‌های دوره‌ای کالابار^۲ (مناطق موضعی گذرا از آنژیوادم و اریتم که بر روی اندام‌ها و با شیوع کمتر در نواحی دیگر ایجاد می‌شود) بروز کند. نفروپاتی، آنسفالوپاتی و کاردیومیوپاتی نادر هستند در بیمارانی که مقیم مناطق آندمیک نیستند، علایم آلرژیک بارز است، حملات تورم کالابار شایع‌تر هستند، میکروفیلارمی شیوع کمتری دارد و



شکل ۴-۲۳۳ برداشتن لوآلوا بالغ در جریان جراحی پس از مهاجرت زیرملتحمه‌ای.

اثوزینوفیلی و افزایش سطوح آنتی‌بادی‌های ضدفیلاریایی شاخص هستند.

■ پاتولوژی

درک درستی از پاتوژنز تظاهرات بالینی لوئیزایس وجود ندارد. تصور بر آن است که تورم‌های کالابار به دنبال واکنش‌های افزایش حساسیت به آنتی‌ژن‌های کرم بالغ ایجاد می‌شوند.

■ تشخیص

تشخیص قطعی لوئیزایس مستلزم شناسایی میکروفیلاریاها در خون محیطی یا جداکردن کرم بالغ از چشم (شکل ۴-۲۳۳) یا از نمونه بیوپسی بافت زیرجلدی در محل تورم ایجاد شده پس از درمان، است. تست‌های مبتنی بر PCR برای شناسایی DNA لوآلوا در خون امروزه در آزمایشگاه‌های تخصصی موجود بوده و همانند تکنیک‌های سرولوژیک جدیدتر برپایه آنتی‌ژن نوترکیب، روش‌هایی بسیار حساس و اختصاصی هستند. در عمل به خصوص در مسافران نواحی آندمیک که معمولاً میکروفیلارمی ندارند، تشخیص باید براساس سابقه و تظاهرات بالینی مشخص، اثوزینوفیلی خون محیطی، و سطوح افزایش یافته آنتی‌بادی‌های ضدفیلاریایی صورت پذیرد.

عفونت ناشی از مانسونلا پرستانس

مانسونلا پرستانس^۲ در نواحی مرکزی آفریقا و شمال شرقی آمریکای جنوبی پراکنده بوده و توسط پشه ریزه منتقل می‌شود. کرم‌های بالغ در حفرات سروزی (پریکارد، پلور و پریتون)، و نیز مزانتر و بافت‌های اطراف کلیوی و خلف صفاقی ساکن می‌شوند. میکروفیلاریاها بدون نوسان دورهای در خون گردش دارند. خصوصیات بالینی و پاتولوژیک عفونت به خوبی مشخص نشده‌اند. به نظر می‌رسد بیشتر بیماران بدون علامت باشند، علائم بالینی احتمالی عبارت‌اند از: آنژیوادم گذرا و خارش بازوها، صورت یا سایر قسمت‌های بدن (مشابه تورم کالابار در لوئیازیس)؛ تب؛ سردرد؛ درد مفاصل؛ درد ربع راست فوقانی شکم. گاهی پریکاردیت و هپاتیت نیز رخ می‌دهد. تشخیص برپایه شناسایی میکروفیلاریا در خون یا افیوژن‌های سروزی صورت می‌گیرد. فیلاریاز پرستانس غالباً با اتوزینوفیلی خون محیطی و افزایش سطح آنتی‌بادی ضد فیلاریایی مرتبط است. در نتیجه‌ی تشخیص همزیست داخل سلولی ولپاچا در م. پرستانس، داکسی‌سایکلین (۲۰۰mg دو بار در روز) به مدت ۶ هفته به عنوان اولین درمان مؤثر برای این عفونت شناخته شده است.

عفونت با مانسونلا اوزاردی

پراکندگی مانسونلا اوزاردی^۳ محدود به آمریکای مرکزی و جنوبی و تعداد مشخصی از جزایر دریای کارائیب است. کرم بالغ به‌ندرت از بدن انسان جدا شده است. میکروفیلاریاها بدون نوسان دورهای در خون جریان دارند. گرچه این ارگاناسم، اغلب غیر بیماریزا در نظر گرفته شده، ولی علائمی مانند سردرد، درد مفاصل، تب، علائم ریوی، آدنوپاتی، هپاتومگالی، خارش و اتوزینوفیلی به عفونت با مانسونلا اوزاردی نسبت داده شده‌اند. تشخیص براساس شناسایی میکروفیلاریاها در خون محیطی صورت می‌پذیرد. ایورمکتین در درمان این عفونت مؤثر است.

عفونت‌های فیلاریایی مشترک با حیوانات

دیروفیلاریا^۴ که عمدتاً سگ، گربه و راکون را مبتلا می‌کند مانند اونکوسرکا و بروجیا که پستانداران کوچک را درگیر می‌کند،

درمان

لوئیازیس

DEC (۸-۱۰mg) به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز، خوراکی، به‌مدت ۲۱ روز) هم در برابر میکروفیلاریاها و هم در برابر کرم بالغ لوآلوا مؤثر است، ولی قبل از بهبود کامل بیماری چند دوره درمانی لازم است. در موارد میکروفیلارمی شدید ممکن است در طول درمان آلرژی یا سایر واکنش‌های التهابی مانند درگیری سیستم اعصاب مرکزی همراه با کوما و آنسفالیت رخ دهد. در درمان عفونت‌های شدید می‌توان در ابتدا میکروفیلاریاها را به‌وسیله تعویض خون (apheresis) خارج کرد و از گلوکوکورتیکوئید (۴۰ تا ۶۰mg پردنیزون در روز) استفاده نمود، سپس باید DEC (۵mg/۰) به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز تجویز شود. اگر درمان ضدفیلاریایی عوارض جانبی نداشته باشد می‌توان دوز پردنیزون را به‌سرعت کم کرد و دوز DEC را به‌تدریج در حد ۸-۱۰mg به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز افزایش داد.

آلبندازول یا ایورمکتین (گرچه هنوز هیچ کدام برای استفاده در این مورد توسط FDA ایالات متحده تأیید نشده‌اند) در کاهش بار میکروفیلاریایی مؤثر هستند. علاوه بر آن، ایورمکتین در بیمارانی با بیش از ۳۰۰۰۰ میکروفیلاریا در هر mL کنترااندیکه است زیرا این دارو با عوارض وخیم (از جمله آنسفالوپاتی و مرگ) در بیماران به شدت آلوده با لوئیازیس در آفریقای مرکزی و غربی همراه بوده است. DEC (۳۰۰mg هفتگی) یک رژیم پروفیلاکتیک مؤثر برای لوئیازیس است.

استرپتوسرکیازیس

مانسونلا استرپتوسرکا^۱ عمدتاً در کمربند جنگلی استوایی آفریقا که از غنا تا جمهوری دموکراتیک کنگو کشیده شده، یافت می‌شود و توسط نیش پشه ریزه منتقل می‌شود. بیشترین تظاهرات بالینی پوستی بوده و عبارت‌اند از: خارش، بثورات پاپولار و تغییرات پیگمنتاسیون. در بسیاری از افراد مبتلا آدنوپاتی اینگوینال دیده می‌شود، ولی با این وجود بیشتر بیماران بدون علامت هستند. تشخیص با شناسایی میکروفیلاریاهای مشخص در نمونه پوستی صورت می‌گیرد. یک دوز منفرد ۱۵۰µg/kg ایورمکتین منجر به سرکوب مداوم میکروفیلاریاها در پوست شده و احتمالاً درمان انتخابی جهت استرپتوسرکیازیس است.

1- *Monsonella streptocerca*

2- *Mansonella perstans*

3- *mansonella ozzardi*

4- *dirofilariæ*

و خورده شدن توسط سیکلوس، چرخه زندگی انگل کامل می‌شود.

■ تظاهرات بالینی

در عفونت دراکونکولیاژیس تا قبل از تشکیل تاول، یا علامتی وجود ندارد یا علائم بسیار اندک هستند، به محض تشکیل تاول تب و علائم جنرالیزه آلرژی به صورت ادم اطراف چشم، ویزینگ و کهیر بروز می‌کند. نمایان شدن کرم با درد و تورم موضعی همراه است. وقتی تاول پاره می‌شود، (معمولاً به علت غوطه‌ور شدن در آب)، کرم بالغ مایعی مملو از لارو ترشح می‌کند که این آزاد شدن لاروها با بهبود علائم همراه است. زخم سطحی که کرم بالغ نمایان شده را احاطه می‌کند، طی چند هفته تا چند ماه بهبود می‌یابد. گاهی ممکن است چنین زخم‌هایی دچار عفونت ثانویه و در نتیجه سلولیت، التهاب موضعی، تشکیل آبسه یا (به‌طور ناشایع) کزاز شوند. گاهی اوقات کرم بالغ نمایان نمی‌شود اما در اطراف آن کپسول تشکیل شده و کلسیفیه می‌شود.

■ تشخیص

تشخیص براساس یافته‌هایی که همراه با نمایان شدن کرم بالغ ایجاد می‌شوند و در بالا توضیح داده شده‌اند، صورت می‌گیرد.

درمان

دراکونکولیاژیس

خارج کردن تدریجی کرم با پیچاندن روزانه چند سانتیمتر از آن به دور یک تکه چوب همچنان روش معمولی و مؤثر در برخورد با این انگل است. گاهی اوقات باید کرم‌ها را به روش جراحی خارج کرد. هیچ دارویی در درمان دراکونکولیاژیس مؤثر شناخته نشده است.

■ پیشگیری

پیشگیری که تنها راه مؤثر در کنترل بیماری است با تهیه آب آشامیدنی سالم حاصل می‌شود.

■ برای مطالعه بیشتر

HERRICK JA et al: Infection-associated immune perturbations resolve one year following treatment

گاهی موجب عفونت اتفاقی در انسان می‌شوند. از آنجایی که در مورد این انگل‌ها انسان یک میزبان غیرعادی است این انگل‌ها، هیچگاه در بدن انسان به‌طور کامل تکامل نمی‌یابند. عفونت دیروفیلاریا ریوی که توسط کرم قلب سگ^۱ یعنی *Dirofilaria immitis* ایجاد می‌شود، معمولاً در انسان به صورت یک ندول منفرد ریوی تظاهر می‌یابد. درد قفسه صدی، هموپتیزی و سرفه شایع نیستند. عفونت با *D. repens* (از سگ‌ها) یا *D. tenuis* (از راکون‌ها) می‌تواند موجب ندول‌های زیرجلدی موضعی در انسان شود. عفونت پروجیایی حیوانی می‌تواند تنها باعث بزرگی غدد لنفاوی شود، درحالی‌که گونه‌های اونکوسرکای حیوانی (خصوصاً *O. lupi*) می‌تواند سبب بروز توده‌های زیرملتحمه‌ای گردد. سطح اتوزینوفیل‌ها و تیتر آنتی‌بادی ضد فیلاریا معمولاً بالا نیست. بیوپسی و برداشتن کامل ضایعه هم جنبه تشخیصی و هم جنبه درمانی دارد. این عفونت‌ها معمولاً به درمان دارویی پاسخ نمی‌دهند.

دراکونکولیاژیس (عفونت کرم گینه‌ای)

■ اتیولوژی و اپیدمیولوژی

بروز دراکونکولیاژیس که توسط دراکونکولوس مدیننسیس^۲ ایجاد می‌شود، در اثر تلاش‌های جهانی جهت ریشه‌کن نمودن آن به‌طور چشمگیری کاهش یافته است. با این حال، بین سال‌های ۲۰۱۷ و ۲۰۲۰، افزایشی در تعداد موارد انسانی رخ داد. در انتهای سال ۲۰۲۰، تعداد کل ۲۷ مورد انسانی از بیماری کرم گینه‌ای در سراسر ۶ کشور آفریقایی (۱۲ مورد در چاد، ۱۱ مورد در اتیوپی، ۱ مورد در هر کدام از کشورهای سودان جنوبی، آنگولا، مالی و کامرون) وجود داشت.

انسان با خوردن آب آلوده به لارو عفونت‌زای حاصل از سیکلوس^۳ (نوعی سخت‌پوست که میزبان واسطه انگل است)، مدیتسیس را کسب می‌کنند. لاروها دیواره معده یا روده را سوراخ کرده، جفت‌گیری کرده و بالغ می‌شوند. ممکن است کرم نر بالغ بمیرد. کرم ماده دراکونکولوس طی یک سال رشد کرده و به بافت‌های زیرجلدی (معمولاً در اندام تحتانی) مهاجرت می‌کند. هنگامی که کرم ماده نازک دراکونکولوس (با طول ۳۰ سانتیمتر تا ۱ متر)، به پوست برسد، ایجاد تاولی در سطح پوست می‌کند که این تاول طی چند روز باز شده و ایجاد زخم می‌کند. وقتی تاول باز می‌شود، تعداد زیادی از لاروهای رابتیدیفرم (میل‌های شکل) متحرک آزاد شده و پس از ورود در آب‌های راکد

1- Canine heartworm

2- *Dracunculus medinensis*

3- Cyclops

بمانند. اغلب عفونت‌ها مزمن هستند.

گرچه احتمال مواجهه با بیماران مبتلا به عفونت ترماتودی در ایالات متحده نسبتاً نادر است، میلیون‌ها نفر در جهان درگیر می‌شوند. شistosومیاژیس و عفونت‌های ترماتودی منتقل شده از راه غذا بیماری‌های مزمن مرتبط با فقر با ابتلای بالا و اثر بارزی بر بهداشت عمومی هستند. عوامل مختلفی ممکن است انتشار عفونت‌ها در جهان را افزایش دهند. افزایش دما ممکن است مناطق جدیدی برای زندگی میزبان واسطه - حلزون - ایجاد کند. افزایش سفر و مهاجرت ممکن است تعداد مبتلایان به عفونت‌های ترماتودی را - مثلاً در ایالات متحده - افزایش دهد.

شistosومیاژیس و سایر عفونت‌های ناشی از...

رویکرد به بیمار

عفونت ترماتود

در ارزیابی بیمار مشکوک به عفونت ترماتودی، سؤال‌های خاصی که بسیار مرتبط هستند و می‌توانند در تأیید تشخیص کمک نمایند وجود دارند: کجا بوده‌اید؟ اگر مسافرت کرده‌اید کی برگشته‌اید؟ چه فعالیت‌هایی داشته‌اید؟ (شنا، trekking، whitewater rafting)؟ چه چیزی خورده‌اید (غذاهای محلی در هنگام مسافرت، ماهی آب شیرین یا سخت‌پوستان خام، کم پخته شده یا شور). تشخیص قطعی براساس مشاهده تخم انگل در مدفوع، خلط، ادرار و گاهی اوقات نمونه‌های بافتی یا توسط تست‌های سرولوژیک صورت می‌گیرد. وجود ائوزینوفیلی و تاریخچه‌ی سفر به مناطق اندمیک شک به عفونت ترماتوری را بالا می‌برد. مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌های آمریکا (CDC) در هدایت تشخیص و انتخاب درمان کمک‌کننده خواهد بود.

شistosومیاژیس

شistosومیاژیس انسانی توسط شش گونه از جنس انگل شistosوما عبارت‌اند از: شistosوما مائسونی، شistosوما ژاپونیکوم، شistosوما مکنونگی، شistosوما ایترکالاتوم و شistosوما گینسیس که اخیراً توصیف شده که بیماری رودهای ایجاد می‌کنند و شistosوما همتایوم که بیماری ادراری تناسلی ایجاد می‌کند (جدول ۱-۲۳۴). این عفونت ممکن است موجب ایجاد عوارض قابل توجه در روده‌ها، کبد و دستگاه

for Loa loa. Clin Infect Dis 72:789, 2021.

January 2019-June 2020. Morb Mortal Wkly Rep 69:1563, 2020. HOPKINS DR et al: Progress toward global eradication of dracunculiasis year follow-up. N Engl J Med 382:1956, 2020.

KING CL et al: Single-dose triple-drug therapy for Wuchereria bancrofti MAND S et al: Doxycycline improves filarial lymphedema independent of active filarial infection: A randomized controlled trial. Clin Infect Dis 55:621, 2012.

TAYLOR MJ et al: Lymphatic filariasis and onchocerciasis. Lancet 1175:376, 2010.

شistosومیاژیس و سایر عفونت‌های ناشی از ترماتودها

Birgitte Jyding Vennervald

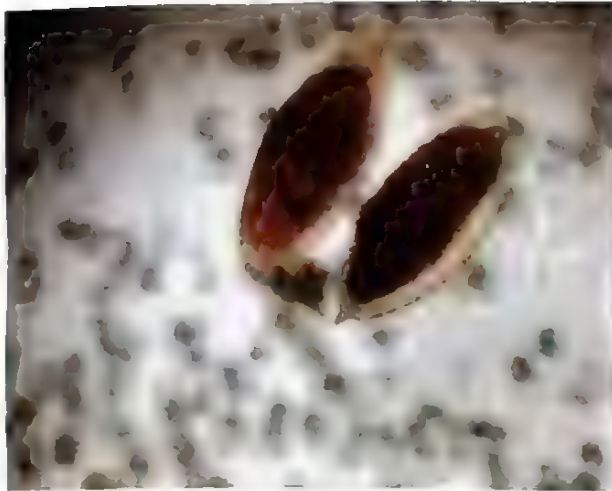
ترماتودها یا کرم‌های پهن^۱، گروهی از کرم‌های انگلی هستند که به شاخهٔ پلاتی‌هلمینتس^۲ تعلق دارند. کرم‌های پهن بالغ از نظر بعضی خصوصیات مشترک هستند. این خصوصیات عبارت‌اند از: اندازه ماکروسکوپی (بین یک تا چند سانتیمتر)، پهن‌شدگی شکمی - پشتی و قرینه بودن دوطرفه بدن و داشتن دو برجستگی مکشی - شکمی و پشتی. به جز شistosوماها که دو جنس جداگانه دارند، بقیه ترماتودهایی که انگل انسان هستند هرمافروdit (دوجنسی) می‌باشند. چرخه زندگی آنها دربرگیرنده دو میزبان است، یک میزبان اصلی (پستانداران/انسان) که در آن کرم‌های بالغ تولیدمثل جنسی می‌کنند و یک میزبان واسطه (حلزون) که در آن تکثیر غیرجنسی رخ می‌دهد. در مورد بعضی از گونه‌های ترماتودها ممکن است بیش از یک میزبان واسطه مورد نیاز باشد.

عفونت انسان ممکن است با نفوذ مستقیم از راه پوست سالم (شistosومیاژیس) یا از راه خوردن ماهی آب‌شیرین خام، سخت‌پوستان یا گیاهان آبی با متاسرکاریا آغاز شود - (مرحله‌ی عفونی لاروی).

عفونت‌های ترماتودی مهم در انسان براساس محل کرم‌های بالغ به چهار دستهٔ خونی، کبدی (مجاری صفراوی)، روده‌ای یا ریوی تقسیم می‌شود (جدول ۱-۲۳۴). کرم‌های بالغ در میزبان پستاندار تکثیر نمی‌شوند اما می‌توانند تا ۳۰ سال زنده

جدول ۱-۲۳۴. عفونت‌های اصلی ناشی از ترماتودها در انسان

توزیع جغرافیایی	انتقال	ترماتود
فلوک‌های خونی		
شیستوزومیازیس رودهای		
آفریقا، برزیل، ونزوئلا، سورینام، کارائیب (خطر کم)	نفوذ سرکاریای آزادشده از حلزون با سوراخ کردن پوست (<i>Biomphalaria</i> spp.)	شیستوزوما مانسونی
چین، فیلیپین، اندونزی	نفوذ سرکاریای آزادشده از حلزون با سوراخ کردن پوست (<i>Oncomelania</i> spp.)	شیستوزوما ژاپونیکوم
مناطق جنگلی بارانی آفریقای مرکزی	نفوذ سرکاریای آزادشده از حلزون با سوراخ کردن پوست (<i>Bulinus</i> spp.)	شیستوزوما ایترکالاوم و شیستوزوما گیتیس
	نفوذ سرکاریای آزادشده از حلزون با سوراخ کردن پوست (<i>Neotricula aperta</i>) مناطق مختلف کامبوج و لائو PDR	شیستوزوما مکونگی
شیستوزومیازیس ادراری تناسلی		
آفریقا، خاورمیانه، corsica (فرانسه)	نفوذ سرکاریای آزادشده از حلزون با سوراخ کردن پوست (<i>Bulinus</i> spp.)	شیستوزوما هماتویوم
فلوک‌های کبدی		
آسیا، شامل جمهوری کره، چین، تایوان، ویتنام	خوردن متاسرکاریای موجود در ماهی آب شیرین	کلونورکس سیتنیس
تایلند شمال شرقی، لائو PDR، کامبوج، ویتنام	خوردن متاسرکاریای موجود در ماهی آب شیرین	اوستورکس ویورینی
اتحادیه شوروی سابق، قزاقستان، اوکراین، ترکیه	خوردن متاسرکاریای موجود در ماهی آب شیرین	اوستورکس فلیتوس
سراسر جهان	خوردن متاسرکاریای موجود روی گیاهان آبی یا آب آلوده	فاسیولا هپاتیکا
آفریقا، آسیا	خوردن متاسرکاریای موجود روی گیاهان آبی یا آب آلوده	فاسیولا ژنگانتیکا
فلوک‌های رودهای		
بنگلادش، چین، هند، اندونزی، لائو PDR، مالزی، تایوان، تایلند، ویتنام	خوردن متاسرکاریای موجود روی گیاهان آبی	فاسیولوبیس بوسکی
چین، هند، اندونزی، ژاپن، مالزی، روسیه، جمهوری کره، فیلیپین، تایلند	خوردن ماهی آب شیرین، قوباغه، صدف، حلزون	اکیوستوما spp.
مصر، یونان، ایران، ایتالیا، ژاپن، جمهوری کره، سودان، تونس، ترکیه	خوردن متاسرکاریای موجود در ماهی آب شیرین یا آب شور	هتروفیس هتروفیس، چند گونه دیگر
فلوک‌های ریوی		
مناطق استوایی و تحت استوایی آسیای شرقی و جنوبی و آفریقای sub-saharan	خوردن متاسرکاریای موجود در خرچنگ یا Crayfish	پاراگویموس و سترمانی
آمریکای شمالی	خوردن متاسرکاریای موجود در خرچنگ یا crayfish	پاراگویموس کلیکونی



شکل ۱-۲۳۴ تخم شیستوزوما هماتوبیوم.

کرم‌های بالغ شیستوزوماها ۱ تا ۲ سانتی‌متر طول دارند. کرم نر بدن پهن دارد، لبه‌های این کرم به سمت قدام انحناء پیدا کرده و کانال جنسی را تشکیل می‌دهند که معمولاً ماده بالغ مثل سوسیس در ساندویچ‌ها تاگ در این کانال نگه داشته می‌شود. کرم‌های ماده بلندتر، باریک و گرد هستند. کرم ماده صدها (گونه‌های آفریقایی) تا هزاران (گونه‌های آسیایی) تخم در روز می‌گذارد. هر تخم شامل یک لارو میراسیدیوم تازه‌دار است که آنزیم‌های پروتئولیتیک ترشح می‌کند که به تخم‌ها اجازه مهاجرت به لومن مثانه (S. هماتوبیوم) یا روده (دیگر گونه‌ها) را می‌دهد. طول عمر یک شیستوزوم بالغ متوسط ۵-۳ سال است اما می‌تواند تا ۳۰ سال هم باشد. کرم‌های شیستوزوم از گلبول‌های قرمز خون تغذیه می‌کنند؛ دبری‌ها در خون میزبان می‌چرخند که می‌توانند به صورت آنتی‌ژن‌های در گردش شناخته شوند (نگاه کنید به "تشخیص" در پایین).

شیستوزوم‌های بالغ سال‌ها در جریان خون می‌مانند و رویکردهایی در آنها ایجاد شده که از حمله مکانیسم‌های مؤثر ایمنی فرار می‌کنند. این فرار ایمنی نتیجه‌ی چندین پروسه است مثل اتصال پروتئین‌های میزبان به سطح شیستوزوم که انگل را در مقابل سیستم ایمنی میزبان نامرئی می‌کند.

ژنوم شیستوزوم نسبتاً بزرگ (حدود ۳۰۰ Mb) است. توالی‌های کل ژنوم برای S. مانسونی، S. ژاپونیکوم، و S. هماتوبیوم در دسترس هستند.



■ اپیدمیولوژی

به علت چرخه‌ی پیچیده‌ی زندگی شیستوزوم‌ها - با حلزون به

اندراری تناسلی شود. شیستوزومیاز پرنندگان ممکن است به پوست انسان حمله کنند، اما این انگل‌ها در بافت زیر جلدی می‌میرند و فقط تظاهرات خود محدود شونده پوستی ایجاد می‌کنند.

■ اتیولوژی

عفونت شیستوزوما از طریق تماس با موجودات پناه‌دهنده‌ی حلزون‌های میزبان واسط آب شیرین رخ می‌دهد. سرکاریا - مرحله‌ی لاروی عفونی آزاد شده از حلزون - چند دقیقه پس از تماس با پوست، به پوست سالم انسان نفوذ می‌کند. پس از نفوذ، سرکاریا به شیستوزومولا تبدیل می‌شود که سپس وارد رگ لنفاوی یا ورید کوچک شده، از طریق مویرگ‌های ریه در گردش خون می‌چرخد و از طریق قلب به همه‌ی بخش‌های بدن پمپ می‌شود تا به ورید پورت برسد. آنجا، کرم‌ها به جفت‌های نر و ماده بالغ می‌شوند و به جایگاه نهایی‌شان در شبکه‌ی مزانتريک یا وریدی لگن پمپ می‌شوند.

فاصله‌ی بین نفوذ سرکاریا تا بلوغ جنسی و تولید تخم - که دوره‌ی prepatent نام دارد - ۵ تا ۷ هفته طول می‌کشد (برای S. هماتوبیوم تا ۱۲ هفته). سپس کرم ماده شروع به تخم‌گذاری می‌کند که از طریق مدفوع (یا در مورد S. هماتوبیوم از ادرار) دفع می‌شوند. حدود ۵۰٪ تخم‌ها در بافت نگه داشته می‌شوند و مسئول ابتلای اختصاصی ارگان هستند (نگاه کنید به "بیماری‌زایی" در ادامه). وقتی تخم‌های دفع شده به آب می‌رسند، مرحله لاروی با شنای آزاد (میراسیدیوم) رها می‌کنند تا پس از نفوذ به حلزون میزبان چرخه‌های متعدد تکثیر غیرجنسی را طی می‌کند. پس از حدود ۴ تا ۶ هفته، سرکاریایی عفونی از حلزون‌های آلوده وارد آب می‌شوند. یک حلزون آلوده شده توسط یک میراسیدیوم، می‌تواند روزانه هزاران سرکاریا را برای چندین ماه دفع کند؛ بنابراین پتانسیل انتقال شیستوزوم‌ها بسیار قوی است.

تخم شیستوزوم (شکل ۱-۲۳۴) تنها مرحله‌ی چرخه‌ی زندگی انگل است که در انسان‌ها - یا در فضولات یا بیوبسی‌های بافتی - قابل تشخیص است. تخم‌ها بزرگ بوده و از نظر مورفولوژیک به راحتی قابل تشخیص از دیگر تخم‌های انگل‌ها هستند. تخم S. هماتوبیوم طول حدود ۱۴۰ mm و خار انتهایی دارد؛ تخم‌های S. مانسونی طول حدود ۱۵۰ mm با خار جانبی دارند؛ تخم S. ژاپونیکوم کوچک‌تر و گردتر بوده حدود ۹۰ mm است و خار یا برآمدگی کوچک جانبی دارد.

عنوان میزبان واسط و انسان به عنوان میزبان نهایی، انتقال وابسته به مناطقی با آب‌های شیرین است که برای حلزون مناسب هستند، انسان‌ها در آن فعالیت دارند و شرایط آب و هوایی کمک‌کننده به بقای حلزون‌ها و تکامل انگل‌ها داخل میزبان حلزونی دارند. این احتیاجات در توزیع جهانی شیستوزومیازیس و توزیع جغرافیایی ریز آن در منطقه‌ی اندمیک منعکس می‌شوند. در مورد S. مانسونی، S. همتوبیوم، S. اینترکالاتوم، و S. گینسیس انسان‌ها مهم‌ترین میزبان قطعی هستند. S. ژاپونیکوم و S. مکونگی انگل‌های زئونوتیک هستند که طیف وسیعی از میزبان‌های قطعی دارند مثل خوک، بوفالوی آبی و جوندگان مختلف.

تخمین زده می‌شود که ۲۹۹ میلیون نفر در سراسر جهان آلوده باشند و حداقل ۲۲۹ میلیون نفر نیازمند درمان پیشگیرانه در سال ۲۰۱۸ بودند. انتقال شیستوزومیازیس از ۷۸ کشور گزارش شده است، که از بین آنها ۵۲ کشور اندمیک انتقال متوسط تا بالا دارند (شکل ۲-۲۳۴). بیش از ۷۰٪ مردم آلوده در صحرای بزرگ آفریقا زندگی می‌کنند. شیستوزومیازیس مهم‌ترین بیماری گرمسیری است که نادیده گرفته شده و پس از مالاریا، بیش‌ترین تأثیر بهداشت عمومی را دارد. بیماری با فقر مرتبط است و آلودگی در مناطقی شایع است که ذخایر آب کافی و امکانات بهداشتی وجود ندارد. در این مناطق، مردم به واسطه‌ی فعالیت‌های مختلف - شامل استحمام، لباس شستن و جمع کردن آب برای نوشیدن یا غذاپختن - در تماس با آب آلوده هستند. در برخی مناطق، بزرگسالان ریسک شغلی بالایی دارند - شامل ماهیگیران، تمیزکننده‌های کانال و کارگران مزارع برنج. در بین بچه‌ها، بازی در آب و شنا خطر را بالا می‌برد. آبیاری با مقیاس بالا و اعمال نیروی هیدروالکتریک می‌تواند زیستگاه مناسبی برای حلزون میزبان ایجاد کرده و خطر انتقال شیستوزومیازیس را افزایش دهد.

به‌طور کلی، کودکانی که در مناطق اندمیک زندگی می‌کنند، عفونت اولیه را در حدود ۴-۳ سالگی می‌گیرند - یعنی زمانی که می‌توانند راه بروند و با آب آلوده تماس پیدا کنند. به هر حال، آلودگی در کودکان بسیار کوچک‌تر رخ می‌دهد. با افزایش سن کودکان، شیوع و شدت آلودگی بیش‌تر بوده و حوالی بلوغ به حداکثر می‌رسد. یک ویژگی مشخصه‌ی عفونت شیستوزومیازیس در جمعیت‌های انسانی، منحنی محدب سن - شیوع است، که در بچه‌های بسیار کوچک شیوع پایینی دارد، در بچه‌های بزرگ‌تر شیوع بیش‌تر می‌شود و در ۱۵-۱۰ سالگی به

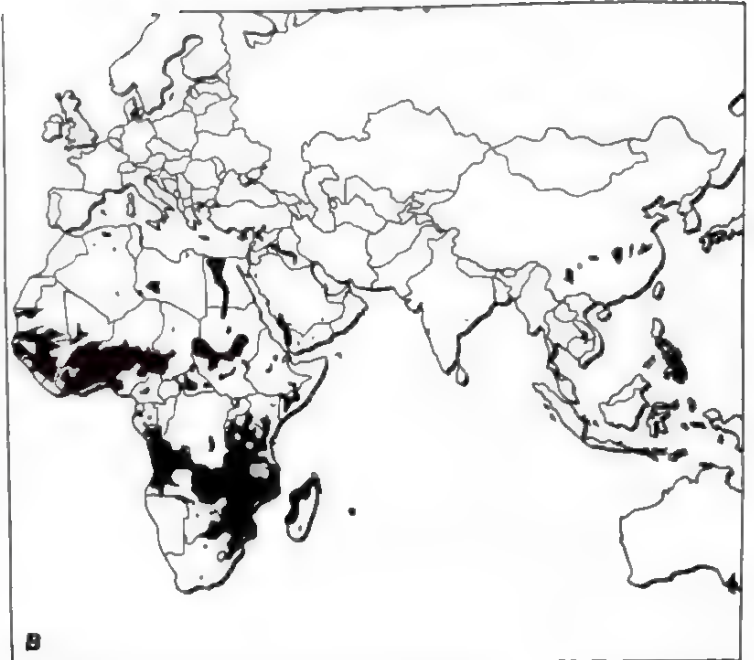
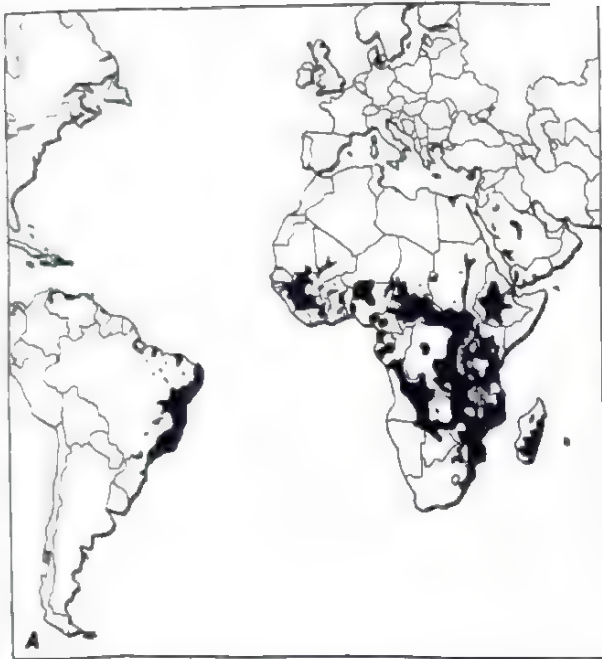
حداکثر رسیده و شیوع در بالغین کمتر می‌شود. همین شکل ارتباط بین سن و شدت عفونت دیده شده و به عوامل مختلفی قابل نسبت دادن است. به‌طور کلی، کودکان به واسطه‌ی فعالیت‌هایی مثل بازی و شنا تماس بیش‌تر، طولانی‌تر و گسترده‌ای با آب دارند. علاوه بر این، مطالعات مختلفی نشان داده‌اند که ایمنی اکتسابی نسبت به شیستوزومیازیس به آهستگی طی سال‌ها ایجاد می‌شود بنابراین بزرگسالان خیلی کمتر از کودکان دچار عفونت مجدد می‌شوند. این عوامل، در ترکیب با مرگ خودبه‌خودی پیش‌رونده‌ی کرم‌های بالغ از عفونت‌های کسب شده طی کودکی، منجر به میزان کمتر عفونت در جمعیت بزرگسالان می‌شود.

■ بیماری‌زایی

تهاجم سرکاریاها موجب درماتیت در اثر واکنش‌های التهابی درم و ساب‌درم می‌شود، در نتیجه‌ی سرکاریای در حال مردن که پاسخ ایمنی ذاتی را برمی‌انگیزد. به هر حال، بیش‌تر علائم شیستوزومیازیس - در مراحل حاد، تثبیت شده و مزمن عفونت - به علت واکنش‌های ایمنولوژیک به تخم‌های موجود در بافت‌های میزبان است.

هنگامی که تخمگذاری آغاز می‌شود، ممکن است شیستوزومیازیس حاد (تب Katayama) (به قسمت "خصوصیات بالینی" رجوع کنید) رخ دهد. افزایش آنتی‌ژن‌های مربوطه، موجب تشکیل کمپلکس‌های محلول ایمنی می‌شود که ممکن است در بافت‌های مختلف رسوب کرده و بیماری شبیه بیماری سرم ایجاد کند. همه‌ی مستندات نشان می‌دهد که تخم‌های شیستوزوم - و نه کرم بالغ - عوارض مختص ارگان ایجاد شده با عفونت‌های شیستوزوم ایجاد می‌کنند. تقریباً نیمی از تخم‌ها در مدفوع یا ادرار دفع نمی‌شوند اما در بافت‌های کبدی یا روده‌ای (S. مانسونی، S. ژاپونیکوم و S. مکونژی) یا سیستم مثانه و اورورژیتال (S. همتوبیوم) به دام می‌افتند. تخم‌ها پاسخ ایمنی گرانولوماتوز میزبانی القا می‌کنند که عمدتاً متشکل از لنفوسیت‌ها، ائوزینوفیل‌ها و ماکروفاژهای فعال شده است. لنفوسیت‌ها سایتوکاین‌های مختلف TH2 مثل اینترلوکین ۴، ۵ و ۱۳ تولید می‌کنند. بعدها، در مرحله‌ی مزمن عفونت، سیتوکاین‌های تنظیمی مسئول ایمنومودولاسیون یا downregulation پاسخ میزبان به تخم شیستوزوم هستند و نقش مهمی در کاهش اندازه گرانولوم‌ها ایفا می‌کنند.

وقتی که تخم S. مانسونی یا S. ژاپونیکوم از طریق ورید



شکل ۲-۲۳۴

توزیع جهانی شیستوزومیازیس انسانی. A. عفونت ش. متسونی (آبی تیره) در آفریقا، خاورمیانه، آمریکای جنوبی و چند کشور حوضه کارائیب اندمیک است. عفونت ش. اینترکالاتوم (سبز) که در کانون‌های اسپورادیک در آفریقای غربی و مرکزی آندمیک است. B. عفونت ش. هماتویرم (بنفش) در آفریقا و خاورمیانه آندمیک است. کشورهای اندمیک مهم برای عفونت ش. ژاپویکوم (سبز) چین، فیلیپین، و اندونزی هستند. عفونت ش. مکنگی (قرمز) در کانون‌های اسپورادیک در جنوب شرقی آسیا آندمیک است.

شدید احاطه شده است. در پس حرکت تجمعات تخم به لومن مثانه اغلب، ریزش سطح اپی‌تلیومی، زخم و خون‌ریزی اتفاق می‌افتد. التهاب بافتی شدید ناشی از تخم‌ها می‌تواند منجر به افزایش ضخامت جدار مثانه و ایجاد توده‌ها و پولیپ‌های کاذب شود. التهاب و تشکیل گرانولوم پیرامون ureteral ostia ممکن است منجر به هیدرونفروز شود.

به‌طور عمومی، عفونت‌های مرحله‌ی مزمن با تجمع تخم‌های کلسیفیه شده‌ی مرده در بافت مشخص می‌شود. ضایعات مشخصه‌ی گردن رحم در عفونت‌های S. هماتویرم دیده می‌شوند که عبارتند از: ضایعات مرحله‌ی فعال با التهاب شدید بافتی پیرامون تخم‌های زنده و یخ‌های شینی^۱ مرحله‌ی مزمن با تجمعات تخم‌های کلسیفیه شده.

■ تظاهرات بالینی

تظاهرات شیستوزومیازیس کلاً در سه مرحله رخ می‌دهد - حاد، فعال و مزمن - براساس طول و شدت عفونت.

پورت وارد شاخه‌های کوچک پورتی کبد می‌شود، به بافت‌های اطراف سینوزوئید اطراف پورت وارد می‌شوند. تشکیل گرانولوم‌ها پیرامون تخم‌ها سبب بزرگی واضح کبد و طحال می‌شود. عفونت شدید در بچه‌ها اغلب همراه با بزرگی کبد و طحال است که با گذشت زمان کاهش می‌یابد. علت این کاهش دو چیز است: بخشی به علت کاهش تدریجی تعداد تخم‌های موجود در بافت پس از سال‌های اولیه‌ی نوجوانی در پی ایجاد ایمنی نسبی نسبت به عفونت‌های جدید و بخشی به علت downregulation ایمنولوژیک پاسخ گرانولوماتوز. در هر حال، در برخی افراد مبتلا، پاسخ گرانولوماتوز القا شده با تخم منجر به فیبروز شدید اطراف پورت (فیبروز symmers clay pipestem) با رسوب کلاژن پیرامون ورید پورت، انسداد شاخه‌های کوچک‌تر پورت و پاتولوژی شدید و اغلب برگشت‌ناپذیر می‌شود. انسداد شاخه‌های پورت ممکن است منجر به هیپرتانسیون مشخص پورت شود.

علائم و نشانه‌های عفونت S. هماتویرم مرتبط است با تمایل کرم به وریدهای شبکه‌ای اوروژنیتال و ناشی از وجود تخم در مثانه، حالب‌ها و ارگان‌های تناسلی است. در عفونت حاد مستقر شده، تجمعات تخم‌های زنده در بافت‌های اروژنیتال وجود دارد که با واکنش‌های التهابی شدید و اتوزینوفیلی بافتی

■ در ماتیّت سرکاریایی ("خارش شناگران")

نفوذ سرکاریا به پوست ممکن است منجر به راش ماکولوپاولار به نام درماتیت سرکاریایی یا "خارش شناگران" شود. درماتیت سرکاریایی ممکن است در افرادی رخ دهد که قبلاً در معرض شیتستوزومیازیس نبوده‌اند (مثل مسافران)، در حالی که در مردمی که در مناطق اندمیک زندگی می‌کنند نادر است. یک شکل خاص و شدید بیماری پس از قرار گرفتن در معرض سرکاریای شیتستوزوم‌های پرندگان رخ می‌دهد. این سرکاریاها نمی‌توانند تکامل خود را در انسان کامل کنند و در پوست می‌میرند و سبب واکنش التهابی آلرژیک می‌شوند. این شکل درماتیت سرکاریایی می‌تواند در افرادی رخ دهد که در تماس با آب دریاچه‌ها بوده‌اند (مثل اروپا یا ایالات متحده) که گونه‌های مختلف پرنده‌های آبی مثل اردک، غاز و قو در آن یافت می‌شوند. راش ممکن است ۱-۲ هفته طول بکشد. این مشکل به صورت نرمال به درمانی نیاز ندارد اما آنتی‌هیستامین‌های سیستمیک یا موضعی یا گلوکوکورتیکوئیدها برای کاهش علائم قابل استفاده هستند.

شیتستوزومیازیس حاد (تب کاتایاما) شیتستوزومیازیس

حاد علامت‌دار که به عنوان تب کاتایاما یا سندرم کاتایاما هم خوانده می‌شود، معمولاً در مسافرانی دیده می‌شود که برای نخستین بار عفونت را گرفته‌اند. مشکل معمولاً بین ۲ هفته تا ۳ ماه پس از قرارگرفتن در معرض انگل، آغاز می‌شود. علائم ممکن است ناگهان ظاهر شوند و شامل تب، میالژی، خستگی و ضعف عمومی، سردرد، سرفه‌ی بدون خلط و علائم گوارشی مثل تندرns یا درد شکمی هستند. ترکیبات مختلف این علامت‌ها اغلب همراه با ائوزینوفیلی و ارتشاحات ریوی گذرا هستند. بسیاری از بیماران پس از ۱۰-۲ هفته به صورت خودبه‌خود از شیتستوزومیازیس حاد بهبود می‌یابند اما بیماری در برخی افراد سیر بالینی شدیدتری دارد که شامل کاهش وزن، دیس‌پنه، اسهال و بزرگی کبد است. علائم شدید مغزی یا نخاعی هم ممکن است رخ دهد و حتی عفونت‌های سبک ممکن است بیماری شدید ایجاد کند. این سندرم می‌تواند در موارد نادر کشنده باشد.

تشخیص افتراقی عبارت است از بسیاری بیماری‌های عفونی تب‌دار دیگر یا شروع حاد، شامل مالاریا، سالمونلوز و هپاتیت حاد. تب و ائوزینوفیلی در تریشینوزیس، ائوزینوفیلی گرمسیری، انکیلوستومیازیس مهاجم، استرانژیلوئیدیازیس، لارو

مهاجر احشایی و عفونت‌های گونه‌های اپیستورکیس و کلونورکیس رخ می‌دهد. تب کاتایاما در بیماری‌هایی که به صورت مزمن در معرض عفونت در مناطق اندمیک برای S. مانسونی یا S. هماتویوم قرار دارند، نادر است.

شیتستوزومیازیس روده‌ای (S. مانسونی، S. ژاپونیکوم) در شیتستوزومیازیس روده‌ای، کرم‌های بالغ در رگ‌های مزانتریک قرار دارند و تظاهرات بیماری مرتبط با عبور تخم‌ها یا گیرافتادن آنها در بافت روده است. این اتفاق التهاب گرانولوماتوز مخاطی با زخم‌های کوچک، خون‌ریزی سطحی و گاهی پولیپوز کاذب را القا می‌کند. علائم با شدت بالای عفونت بیش‌تر بوده و عبارت‌اند از: درد شکمی متناوب، فقدان اشتها و گاهی اسهال خونی. علائم بالینی S. اینترکالاتوم، S. گینسنسیس، و S. مکونگی عموماً خفیف‌تر هستند.

شیتستوزومیازیس کبدی طحالی این بیماری با تخم‌های گیرافتاده‌ی شیتستوزوم در بافت کبدی ایجاد می‌شود و در آلودگی با S. مانسونی و S. ژاپونیکوم رخ می‌دهد. دو نوع مجزای بالینی وجود دارد: بزرگی اولیه‌ی التهابی کبد و طحال و بیماری تأخیری کبدی طحالی با فیروز اطراف پورت.

شیتستوزومیازیس اولیه‌ی التهابی کبدی طحالی نوع اصلی در بچه‌ها و نوجوانان است. کبد به ویژه لوب چپ بزرگ شده و صاف و سفت است. طحال بزرگ شده اغلب تا زیر ناف می‌آید و سفت است. به‌طور کلی، سونوگرافی فیروز کبدی نشان نمی‌دهد. این شکل شیتستوزومیازیس کبدی طحالی ممکن است تا ۸۰٪ کودکان آلوده پیدا شود. شدت آن دقیقاً با شدت عفونت مرتبط است و ممکن است با مواجهه‌ی همزمان و مزمن با مالاریا نیز مرتبط باشد.

شیتستوزومیازیس تأخیری کبدی طحالی با فیروز symmers یا اطراف پورت ممکن است در بزرگسالان جوان و میانسالی که مواجهه‌ی طولانی‌مدت و با میزان بالا با عفونت داشته‌اند رخ دهد. بیماران مبتلا به فیروز اطراف پورت ممکن است تخم‌های بسیار کمی در مدفوع دفع کنند یا اصلاً نکنند. در مرحله‌ی زودهنگام، کبد مخصوصاً لوب چپ بزرگ، نرم و سفت می‌شود. طحال بزرگ، اغلب بسیار بزرگ و سفت می‌شود. بیمار ممکن است توده‌ی هیپوکندریال چپ با ناراحتی و بی‌اشتهایی را ذکر کند. سونوگرافی فیروز تیپیک اطراف پورت و اتساع ورید پورت را نشان می‌دهد. دیگر عوارض عبارتند از: تأخیر رشد و بلوغ،

انسدادی غیرقابل برگشت شود که می‌تواند به سمت اورمی پیشرفت کند.

وجود تخم ممکن است سبب گرانولوم و ضایعاتی در ارگان‌های تناسلی شود به ویژه در گردن رحم و واژن در زنان و رگ‌های سیمینال در مردان. در نتیجه دیسپارونی، ترشح غیرطبیعی واژن، خون‌ریزی بعد از تماس و درد پایین کمر در زنان و درد پرینه، انزال دردناک و هماتواسپرمی در مردان ممکن است رخ دهد. علامت‌های تناسلی مثل ترشح خونی و خارش ژنیتال مرتبط با S. هماتوبیوم در دختران مدرسه‌ای که در مناطق اندمیک شیستوزومیازیس زندگی می‌کنند، دیده می‌شود. علائمی مثل هماتواسپرمی و ناراحتی پرینه در مسافران گزارش شده و تخم‌ها در مایع منی نشان داده شده‌اند. ارتباطی بین شیستوزومیازیس تناسلی زنان و عفونت HIV نشان داده شده است، اما تأثیر شیستوزومیازیس تناسلی بر انتقال HIV به بررسی بیشتر نیاز دارد.

S. هماتوبیوم توسط مؤسسه‌ی بین‌المللی تحقیق سرطان (IARC) برای انسان‌ها قطعاً کارسینوژنیک بیان شده است (کارسینوژن گروه ۱). عفونت مزمن S. هماتوبیوم با کارسینوم سلول سنگفرشی مثانه مرتبط است.

دیگر علامت‌ها گاهی کرم‌ها و تخم‌ها در مناطق اکتوییک حضور دارند و سبب نشانه‌ها و علامت‌های مخصوص آن منطقه می‌شود. شیستوزومیازیس عصبی یکی از شدیدترین اشکال بالینی شیستوزومیازیس است و توسط پاسخ التهابی پیرامون تخم‌ها در شبکه‌ی وریدی نخاعی یا مغزی ایجاد می‌شود. S. مانسونی و S. هماتوبیوم ممکن است نهایتاً در شبکه‌ی وریدی نخاعی دیده شوند و سبب میلیت عرضی شوند - عارضه‌ای حاد که گاهی در مسافران مبتلا به شیستوزومیازیس که به خانه برمی‌گردند دیده می‌شود. S. ژاپونیکوم اساساً مرتبط با ضایعات گرانولوماتوز در مغز است که باعث تشنج صرعی، انسفالوپاتی با سردرد، نقص بینایی، نقص حرکتی و آتاکسی می‌شود. شیستوزومیازیس ریوی در اثر شانت پورتوکوال تخم‌ها به مویرگ‌های ریه ایجاد می‌شود - که گرانولوماها را در منطقه‌ی پری‌آلوئولار القا می‌کنند. عوارض ممکن است فیبروز، هیپرتانسیون ریه و کورپولمونال باشند.

■ تشخیص

کسب اطلاعات در مورد سفرهای اخیر به مناطق اندمیک و

مخصوصاً در عفونت‌های S. ژاپونیکوم و آنمی شدید. شیستوزومیازیس شدید کبدی طحالی ممکن است منجر به هیپرتانسیون پورت شود اما عملکرد کبد حتی در مواردی که فیبروز شدید اطراف پورت و هیپرتانسیون پورت دارند، معمولاً نرمال باقی می‌ماند.

آسیت که هم به هیپرتانسیون پورت و هم به هیپوآلبومینمی قابل نسبت دادن است، ممکن است دیده شود به‌ویژه در عفونت S. ژاپونیکوم. در بیماران مبتلا به بیماری کبدی طحالی شدید و هیپرتانسیون پورت ممکن است واریس‌های مری قابل تشخیص با اندوسکوپی یا سونوگرافی ایجاد شود. این بیماران ممکن است هماتمز، ملنا یا هر دو را به صورت مکرر تجربه کنند. هماتمز شدیدترین عارضه‌ی شیستوزومیازیس کبدی طحالی است و ممکن است در پی از دست دادن زیاد خون مرگ رخ دهد.

شیستوزومیازیس اوروژنیتال

(S. هماتوبیوم) علائم و نشانه‌های عفونت با S. هماتوبیوم به تمایل کرم برای وریدهای اوروژنیتال ربط دارد. دو مرحله عفونت تشخیص داده شده است. مرحله‌ی فعال عمدتاً در بچه‌ها، نوجوانان و بزرگسالان جوان‌تر رخ داده و با خروج تخم در ادرار، پروتئینوری و همآچوری ماکروسکوپی یا میکروسکوپی وجود تخم‌ها در مجاری ادراری مشخص می‌شود. مرحله‌ی مزمن در افراد مسن‌تر با خروج کم تخم از ادرار یا فقدان آن - علی‌رغم پاتولوژی مجاری ادراری تناسلی - مشخص می‌شود.

علامت مشخصه‌ی مرحله‌ی فعال، همآچوری بدون درد و انتهایی است. دیزوری و ناراحتی سوپراپوبیک یا درد با شیستوزومیازیس فعال اوروژنیتال همراه هستند و ممکن است طی دوره‌ی عفونت فعال پایدار باشند. تخم‌های موجود در مخاط مثانه ممکن است منجر به پاسخ التهابی شدید دیواره‌ی مثانه شود که ممکن است انسداد حالب ایجاد کرده و سبب هیدرونیورتر و هیدرونفروز شود. این ضایعات اولیه‌ی التهابی - شامل اوروپاتی انسدادی - با سونوگرافی قابل دیدن هستند.

همان‌طور که عفونت پیشرفت می‌کند، جزء التهابی کاهش می‌یابد و فیبروز واضح‌تر می‌شود. علامت‌های این مرحله عبارت هستند از: ناکچوری، احتباس ادرار، قطره قطره آمدن ادرار و بی‌اختیاری. سیستم اسکوپ "پچ‌های شنی" را نشان می‌دهد که متشکل از تعداد زیادی تخم کلسیفیه شده است که با بافت فیبروز احاطه شده و سطح مخاطی آتروفیک دارد. حالب‌ها کمتر درگیر هستند اما فیبروز حالب می‌تواند منجر به اوروپاتی

مواجهه با منابع آب‌های شیرین از طریق فعالیت‌های تفریحی یا غیره در تشخیص شیستوزومیازیس مسافران مهم است. اطلاعات مناطق دقیق جغرافیایی می‌تواند شناسایی گونه‌های مرتبط شیستوزوما را تسهیل کند. اتوزینوفیلی یک یافته‌ی رایج بوده و اغلب با عفونت‌های کرمی مثل شیستوزومیازیس همراه است.

تشخیص تخم‌های شیستوزوم در ادرار یا مدفوع نشانه‌ی عفونت فعال بوده و روش استاندارد تشخیصی است. تشخیص اغلب برپایه‌ی وجود تخم‌ها در مقدار کم و مشخص از مواد دفعی بدن است - مثل ۵۰ mg مدفوع یا فیلتراسیون ۱۰ mL ادرار. این روش در جمعیت‌های مناطق اندمیک بسیار استفاده شده و اجازه‌ی کتی‌سازی میزان عفونت را می‌دهد (تخم‌ها در ادرار گرم مدفوع یا در هر ۱۰ ml ادرار). به هر حال، میزان دفع تخم در مردم مناطق غیراندمیک ممکن است بسیار پایین باشد که در این صورت، نمونه‌ای بزرگتر و روش‌های تغلیظی (مثل فرمول - اتر) ممکن است لازم باشد.

هم‌چنین تخم‌ها در بیوپسی‌های رکتال ممکن است دیده شوند (S. مانسونی و S. همتایوم)، هم‌چنین گاهی در نمونه‌های پاپ‌اسمیر و منی (S. همتایوم). روش‌های شناسایی براساس PCR، در مورد DNA انگل در مدفوع یا ادرار حساس‌تر از روش‌های انگل‌شناسی بوده و استفاده از آن، رو به افزایش است. DNA شیستوزوما در نمونه‌های CSF برای تشخیص شیستوزومیازیس عصبی می‌تواند شناسایی شود.

سرولوژی، با تشخیص آنتی‌بادی‌های خاص شیستوزوم‌ها در مسافران مفید است اما در مناطق اندمیک که انتقال در جریان است کمتر مفید است. روش‌های سرولوژیک موجود در CDC عبارت‌اند از: FAST-ELISA که از آنتی‌ژن میکروزمال بالغ S. مانسونی استفاده می‌کند و تست ایمنونوبلات تأییدی اختصاصی گونه‌ها که با توجه به تاریخچه‌ی سفر بیمار انجام می‌شود.

پروتئوگلیکان‌های شیستوزوم - آنتی‌ژن‌های آندی و کاندی در گردش (CAAs و CCAs) - که با کرم‌های تغذیه‌کننده به جریان خون پس زده می‌شوند، با روش EISA یا روش جانبی براساس آنتی‌بادی منوکلونال قابل شناسایی در سرم و ادرار هستند. حضور CAA یا CCA نشانه‌ی عفونت فعال است و سطوح این آنتی‌ژن‌ها با شدت عفونت به خوبی مرتبط است. به هر حال، شناسایی CAA و CCA در حال حاضر برای تشخیص در مسافران مناسب نیست - که احتمالاً میزان کم عفونت و

کرم‌های بسیار کمی دارند، ولی نتایج امیدوارکننده‌ای با استفاده از سنجش جریان جانبی فوق حساس به دست آمده‌اند. اکنون، یک تست تجاری موجود که در محل و بر بالین فرد انجام می‌شود (آفریقای جنوبی، پرتوریا و Diagnostics Rapid Medical) و CCA را در ادرار شناسایی می‌کند، به صورتی گسترده برای غربالگری جوامع آلوده در ارتباط با برنامه‌های تجویز گروهی دارو استفاده می‌شود.

درمان

شیستوزومیازیس

داروی انتخابی برای درمان شیستوزومیازیس، پرازی کوانتل است که خوراکی تجویز می‌شود و به صورت قرص ۶۰۰ mg موجود است. این دارو روی تمام گونه‌های شیستوزوم که انسان‌ها را آلوده می‌کنند اثر دارد. دارو امن است و به خوبی تحمل می‌شود. رژیم‌های استاندارد در جدول ۲-۲۳۴ نشان داده شده‌اند. در بیمارانی که با درمان اولیه بهبود نمی‌یابند، همان دوز را می‌توان با فواصل هفتگی برای ۲ هفته مصرف کرد. از آنجایی که پرازی کوانتل روی مراحل ابتدایی مهاجرت شیستوزوم‌ها اثر ندارد، ممکن است تکرار دوز ۱۲-۶ هفته بعد لازم باشد - به‌ویژه اگر اتوزینوفیلی یا علامت‌ها علی‌رغم درمان ادامه یابد.

به عنوان قانون کلی، تمام بیماران با شیستوزومیازیس حاد باید با پرازی کوانتل درمان شوند. گلوکوکورتیکوئیدها در تب کاتایاما برای سرکوب واکنش افزایش حساسیت قابل اضافه شدن هستند. به هر حال، درمان شیستوزومیازیس حاد یا تب کاتایاما باید برای هر فرد به صورتی مناسب تنظیم شود و در بیش‌تر موارد شدید، مدیریت موارد حاد لازم است.

پرازی کوانتل روی عفونت‌های S. ژاپونیکوم مغزی مؤثر است که منجر به از بین بردن سریع ادم مغزی و رفع توده‌های مغز می‌شود. به هر حال، گلوکوکورتیکوئیدها و ضد تشنج‌ها گاهی در شیستوزومیازیس عصبی مورد نیاز هستند.

تأثیر درمان ضد شیستوزومایی بر تظاهرات بیماری بستگی به مرحله و شدت ضایعات دارد. بزرگی زودهنگام کبد و طحال، فیروز متوسط تا خفیف و ضایعات مثانه که طی عفونت حاد دیده می‌شوند، پس از درمان دارویی از بین می‌روند. به هر حال، برای تظاهرات دیر هنگام (مثل فیروز شدید یا هیپرتانسیون پورت)، درمان پرازی کوانتل تنها یک جزو برنامه است از آنجایی که

عفونت	داروی انتخابی	دوز بزرگسالان ^a
شیتوزوما مانسونی، شیتوزوما اینترکالاتوم، شیتوزوما هماتوبیوم، شیتوزوما گینیس	پرازی کوآنتل ^b	۴۰ mg/kg، منقسم در ۲ دوز در یک روز، خوراکی
شیتوزوما ژاپونیکوم، شیتوزوما مکونگی	پرازی کوآنتل	۶۰ mg/kg، منقسم در ۳ دوز در یک روز، خوراکی
کلونورکس میتیس، ایستورکس ویورینی، ایستورکس فلینوس	پرازی کوآنتل	۲۵ mg/kg، منقسم در ۳ دوز برای دو روز متوالی، خوراکی
فاسیولا هپاتیکا، فاسیولا زیگانتیکا	تری کلابندازول ^c	۲ دوز ۱۰ mg/kg خوراکی با فاصله ۱۲ ساعته
فاسیولومیس بوسکی	پرازی کوآنتل	۷۵ mg/kg، منقسم در ۳ دوز در یک روز، خوراکی
گونه‌های echinostoma هتروفیس هتروفیس، چند گونه‌ی دیگر	پرازی کوآنتل	۲۵ mg/kg سه بار در روز، خوراکی
پاراگونیموس وسترمانی، پاراگونیموس کلیکوتی	پرازی کوآنتل	۲۵ mg/kg سه بار در روز برای ۲ روز متوالی، خوراکی
	تری کلابندازول ^c	۱۰ mg/kg یک بار (یا دو بار، با فاصله ۱۲-۲۴ ساعت)، خوراکی

a. دوز اطفال در تمام موارد به اندازه‌ی بزرگسالان است. b. امنیت پرازی کوآنتل در بچه‌های کمتر از ۴ سال ثابت نشده، گرچه بسیاری از بچه‌های این گروه سنی در برنامه‌های تجویز گروهی دارو، با پرازی کوآنتل درمان شده‌اند. c. تری کلابندازول در فوریه ۲۰۱۹ توسط FDA ایالات متحده برای درمان فاسیولیازیس در بیماران با حداقل ۶ سال سن، تأیید شد.

پیش‌گیرانه نه تنها باید جمعیت انسانی را هدف بگیرد بلکه باید حیواناتی مثل بوفالوی آبی - که به عنوان مخزن عفونت عمل می‌کند - را هم شامل شود.

درمان افراد آلوده با پرازی کوآنتل - اغلب طی برنامه‌های گسترده‌ی تجویز دارو - یک اساس مدیریت و کنترل شیتوزومیازیس است. درمان منظم میزان عوارض شیتوزومیازیس در جمعیت‌های آلوده را کاهش می‌دهد. به هر حال، درمان باید با دیگر استراتژی‌های مرتبط ترکیب شود، مثل کنترل حلقه‌های میزبان واسط، بهبود کیفیت آب و تسهیلات بهداشتی و آموزش سلامت. اقدامات کنترل شیتوزومیازیس را باید با برنامه‌های بهداشت محل ادغام کرد.

تلاش‌های فراوانی برای ایجاد واکسن شده است اما در حال حاضر هیچ واکسنی موجود نیست. دو واکسن کاندید در کارآزمایی‌های بالینی مرحله ۱ و یک واکسن در کارآزمایی‌های فاز ۲ می‌باشد. فقط یک کاندید واکسن، S. هماتوبیوم 28GST،

عوارض اصلی به علت پاتولوژی انسدادی هستند. در مدیریت هیپرتانسیون پورت و جلوگیری از خون‌ریزی واریس‌های مری باید از راهنماهای بالینی درمانی خاص خودشان پیروی کرد.

■ پیش‌گیری و کنترل

شیتوزومیازیس از طریق تماس مستقیم با آب شیرین آلوده منتقل می‌شود. باید به مسافران در مورد خطر عفونت در صورت تماس با منابع آبی شیرین در مناطق اندمیک شیتوزومیازیس آگاهی دارد. برای مردمی که در مناطق روستایی زندگی می‌کنند که شیتوزومیازیس اندمیک است، ممکن است دوری از تماس با آب بسیار دشوار باشد - اگر غیرممکن نباشد؛ مثلاً در فعالیت‌های شغلی مثل ماهی‌گیری و کار در مزارع برنج. شیتوزومیازیس یک بیماری مرتبط با فقر است و دسترسی به آب امن و تسهیلات بهداشتی خوب ممکن است به ندرت موجود باشد. از آنجا که S. ژاپونیکوم یک انگل زئونوتیک است، اقدامات

در کارآزمایی بالینی فاز ۳ در جمعیت‌های مناطق اندمیک تست شده است. واکسن کاندید در کودکان آلوده ایمونوژنیک بود و به خوبی تحمل می‌شد ولی به اثربخشی کافی نرسید.

۳ عفونت‌های ترماتودی منتقله از غذا

عفونت‌های ترماتودی منتقله از غذا گروهی از بیماری‌های زئونوتیک هستند که توسط فلوک‌های انگلی ریوی، رودهای و کبدی ایجاد می‌شوند. این عفونت‌ها با خوردن انگل‌های آلوده در گیاهان آبی یا غذاهای دریایی کم‌پخته شده کسب می‌شوند. در سال ۲۰۱۵، حدود ۷۱ میلیون نفر آلوده به ترماتودهای منتقله از غذا بودند و عفونت‌ها منجر به از دست رفتن سالانه ۲ میلیون زندگی - سال به دلیل ناتوانی و مرگ در سراسر جهان می‌شوند.

■ فلوک‌های کبدی

مهم‌ترین فلوک‌های کبدی که سبب عفونت‌های انسانی می‌شوند گونه‌های ایستورکیس و بورنی و ایستورکیس فلینوس - مسبب اپیستورکیازیس؛ کلونورکیس سینتیس - مسبب کلونورکیازیس؛ و فاسیولا هپاتیکا و فاسیولا زیگانتیکا - مسبب فاسیولیازیس - هستند (جدول ۱-۲۳۴).

اپیستورکیازیس و کلونورکیازیس آ. بورنی عمدتاً در نواحی شمال شرقی تایلند، لائوس و کامبوج دیده می‌شود؛ آ. فلینوس عمدتاً در اروپا و آسیا شامل اتحاد شوروی سابق؛ و ک. سینتیس در آسیا شامل کره، چین، تایوان، ویتنام، ژاپن و مناطق آسیایی روسیه وجود دارد. تخم انگل دفع شده از انسان یا حیوان آلوده توسط حلزون میزبان (اولین میزبان واسط) خورده شده و مراحل تکاملی مختلف خود را طی می‌کند. سپس سرکاریا از حلزون آزاد شده و به ماهی آب شیرین (دومین میزبان واسط) نفوذ می‌کنند و به صورت متاسرکاریا در عضلات یا زیر فلس‌ها تشکیل کیست می‌دهند. انسان‌ها با خوردن ماهی خام یا کم‌پخته شده‌ی مناطق اندمیک آلوده می‌شوند. پس از خوردن، متاسرکاریا در شیره‌ی معده از کیست خارج شده و از طریق دئودنوم، آمپول ولتر و سیستم صفراوی خارج کبدی به مجاری صفراوی داخل کبدی مهاجرت می‌کنند.

علامه بالینی آلودگی با گونه‌های اپیستورکیس و C. سینتیس مشابه است. تغییرات پاتولوژیک به صورت تبیک در مجاری صفراوی، کبد و کیسه‌ی صفرا دیده می‌شوند (جدول

۳-۲۳۴). آسیب بافتی و التهاب شدید در اثر تحریک مکانیکی و شیمیایی و پاسخ ایمنی به کرم یا محصولات کرم ایجاد می‌شود و التهاب مزمن ممکن است منجر به ایجاد کلانژیوکاسینوما شود. هر دوی آ. بورنی و C. سینتیس توسط IARC به عنوان قطعاً کارسینوژنیک (کلاس I) طبقه‌بندی شده‌اند. عفونت‌های حاد و خفیف اغلب بدون علامت هستند، اما علائم و نشانه‌های شبیه هپاتیت با تب بالا و لرز مخصوصاً در مورد آ. فلینوس گزارش شده است. به صورت کلی، تنها افرادی که عفونت شدید دارند، علامت داشته و عوارض شدید دارند (جدول ۳-۲۳۴).

تشخیص این عفونت‌ها بر پایه‌ی شناسایی میکروسکوپیکی تخم انگل‌ها در نمونه‌های مدفوع است. تخم‌های ایستورکیس از کلونورکیس قابل افتراق نیست.

فاسیولیازیس فاسیولیازیس در بسیاری از مناطق دنیا رخ می‌دهد و معمولاً ناشی از فاسیولا هپاتیکا - یک فلوک رایج کبدی مربوط به گاوها و گوسفندان - است. فاسیولا هپاتیکا در بیش از ۵۰ کشور تمام قاره‌ها به جز قطب جنوب پیدا می‌شود. فاسیولا زیگانتیکا کمتر گسترده است. مناطقی که بیش‌ترین میزان شیوع فاسیولای انسانی را دارند، در قله‌های آند بولیوی و پرو هستند. در دیگر مناطقی که فاسیولیازیس دیده می‌شود، موارد انسانی تک‌گیر هستند.

گونه‌های فاسیولا برخلاف دیگر فلوک‌های کبدی، میزبان واسط دومی ندارند زیرا متاسرکاریای عفونی آنها مستقیماً به گیاهان آبی می‌چسبند. انسان‌ها معمولاً عفونت را با خوردن گیاهان آبی - مثل شاهی آبی که متاسرکاریای زنده را در بر دارد - یا آشامیدن آب حاوی متاسرکاریای آزاد می‌گیرند.

پس از اینکه متاسرکاریاها در دئودنوم از کیست خارج شدند، گونه‌های فاسیولا از دیواره روده به حفره‌ی بدن مهاجرت کرده، به کپسول کبدی نفوذ می‌کنند و از طریق کبد به مجاری صفراوی حرکت می‌کنند. این راه مهاجرت با دیگر فلوک‌های کبدی متفاوت است و سبب ایجاد علامت‌ها در فاز حاد مهاجرتی می‌شود؛ انگل‌ها ممکن است تخریب بافتی، خون‌ریزی موضعی و التهاب ایجاد کنند. برخی فلوک‌های مهاجر ممکن است مسیر معمول خود را طی نکرده و ایجاد عفونت‌های اکتویک کنند. در مرحله‌ی مخفی عفونت، انگل‌ها ممکن است سبب التهاب مجاری صفراوی شوند که منجر به ضخیم شدن و اتساع مجاری، فیبروز و در نهایت انسداد مجاری صفراوی می‌شود

	SYMPTOMS OR SIGNS		COMPLICATIONS
INFECTION	EARLY OR ACUTE STAGE	ESTABLISHED OR CHRONIC STAGE	
Liver Flukes			
<i>Clonorchis sinensis</i> , <i>Opisthorchis viverrini</i> , <i>Opisthorchis felinus</i>	Often asymptomatic; sometimes hepatitis-like symptoms and high fever (especially with <i>O. felinus</i>)	Biliary colic, cholestatic jaundice, recurrent cholangitis and cholelithiasis; hepatomegaly, gallbladder enlargement, ductal fibrosis. Light infections are often asymptomatic and remain so for years.	Pancreatitis, cholangiocarcinoma*
<i>Fasciola hepatica</i> , <i>Fasciola gigantica</i>	Acute onset (1-4 weeks after infection) with high fever, weight loss, sometimes urticaria and liver tenderness	Biliary colic, cholestatic jaundice, recurrent cholangitis and cholelithiasis, thickening, enlargement, and fibrosis of biliary ducts; sometimes repeated relapses of acute symptoms	Pancreatitis. In rare cases: ectopic infections in the central nervous system, orbital area, gastrointestinal tract, lungs, and other organs. Rarely, fascioliasis can be fatal.
Intestinal Flukes			
<i>Fasciolopsis buski</i> , <i>Echinostoma</i> spp., <i>Heterophyes heterophyes</i> , several other species	Often asymptomatic; sometimes nonspecific gastrointestinal symptoms	Heavy infection may lead to ulceration of intestinal mucosa and malabsorption. Mild infections are often asymptomatic.	Malnutrition, anemia; rarely, ectopic infection in the central nervous system
Lung Flukes			
<i>Paragonimus westermani</i> , <i>Paragonimus kellicotti</i>	Often asymptomatic; sometimes insidious onset with anorexia and weight loss	Bronchitis-, asthma-, and tuberculosis-like symptoms and signs such as chronic cough, dyspnea, bloody ("rusty") sputum	Pulmonary cyst formation; ectopic infection in the central nervous system, eyes, skin, heart, abdominal and reproductive organs

*Carcinogenesis has not yet been established for *O. felinus*.

(جدول ۳-۲۳۴). گرچه برخی افراد آلوده در این مرحله پنهان بدون علامت هستند، برخی دیگر ممکن است عودهای مکرر تظاهرات حاد را تجربه کنند.

گسترده‌ترین روش تشخیصی مورد استفاده، شناسایی مستقیم تخم‌های فاسیولا با بررسی میکروسکوپی مدفوع یا ترشحات دئودنال یا صفراوی است. عموماً نمی‌توان تخم‌ها را تا ۳-۴ ماه پس از تماس تشخیص داد، در حالی که آنتی‌بادی بر علیه انگل ممکن است ۲-۴ هفته پس از مواجهه قابل تشخیص باشد. ممکن است بیش از یک نمونه مدفوع برای تشخیص لازم باشد - مخصوصاً در عفونت‌های خفیف.

■ فلوک‌های رودهای

بیش از ۷۰ گونه فلوک رودهای می‌توانند سبب آلودگی انسانی شوند. این انگل‌ها در مناطق جغرافیایی مختلفی پیدا می‌شوند، با شیوع نسبتاً بالا در آسیای جنوب شرقی. انسان‌ها با خوردن متاسرکاریای عفونی متصل به گیاهان آبی (*Fasciolopsis* buski) یا دارای کیست در ماهی آب شیرین مبتلا می‌شوند. فلوک‌ها در رودی انسان بالغ شده و تخم‌ها با مدفوع دفع می‌شوند. تحریک مکانیکی دیواره‌ی رود و التهاب ممکن است منجر به علایم غیراختصاصی گوارشی شود مثل اسهال، یبوست و درد شکمی. بیش‌تر بیماران آلوده شده با فلوک‌های رودهای بدون علامت هستند اما عفونت‌های سنگین می‌توانند شدید بوده، زخم مخاط رود و سوءجذب ایجاد کنند (جدول ۳-۲۳۴). تشخیص با دیدن تخم‌ها در نمونه‌های مدفوع داده می‌شود. در

■ فلوک‌های ریه‌ای

پاراگوینیمایز یک عفونت انگلی ریه است که در اثر فلوک‌های ریوی جنس پاراگوینموس ایجاد می‌شود. این انگل ژئونوزیس منتقله از راه غذا است و بیش‌تر موارد ابتلا از آسیا گزارش شده‌اند که به مصرف سخت‌پوستان خام یا کم‌پخته شده‌ی آب شیرین نسبت داده می‌شود. پاراگوینموس و سترمانی و گونه‌های مرتبط (مثل پاراگوینموس افریکانوس) در غرب آفریقا، آمریکای مرکزی و جنوبی و آسیا اندمیک هستند. ایالات متحده یک گونه‌ی بومی فلوک ریوی دارد، پاراگوینموس کلیکوتی. گونه‌های پاراگوینموس به دو میزبان واسط نیاز دارند: لول حلزون آب شیرین؛ و دوم یکی از اعضای خانواده‌ی سخت‌پوستان آب شیرین مثل یک خرچنگ آب‌شیرین. انسان‌ها با خوردن سخت‌پوستان آلوده‌ی حاوی متاسرکاریای پاراگوینموس که خام هستند یا کم پخته شده‌اند، آلوده می‌شوند. پاراگوینموس علاوه بر انسان‌ها، دیگر گوشت‌خواران مثل گربه‌ها، سگ‌ها، روباه‌ها، جوندگان و خوک‌ها را هم آلوده

■ کنترل و پیش‌گیری

در حال حاضر داروها روش اصلی کنترل عوارض مرتبط با عفونت‌های ترماتودی منتقله از غذا هستند، اما برنامه‌های تلفیقی (شامل بهبود بهداشت، بازرسی غذا، کمپین‌های آموزش، اطلاع‌رسانی و ارتباطات) برای کنترل پایدار بیماری مهم هستند. همکاری با دیگر بخش‌ها (مثل کشاورزی، محیطی و آموزشی) برای برخورد با موقعیت‌های بسیار پیچیده - که در آن رفتار انسانی، عوامل زیستی و کشاورزی نقش ایفا می‌کنند - لازم است.

■ برای مطالعه بیشتر

- ANDRADE G et al: Decline in infection-related morbidities following drug-mediated reductions in the intensity of *Schistosoma* infection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 11:e0005372, 2017.
- CUCCHETTO G et al: High-dose or multi-day praziquantel for imported schistosomiasis? A systematic review. *J Travel Med* 26:taz050, 2019.
- FRIED B, ABRUZZI A: Food-borne trematode infections of humans in the United States of America. *Parasitol Res* 106:1263, 2010.
- FÜRST T et al: Global burden of human food-borne trematodiasis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 12:210, 2012.
- JORDAN P et al (eds): *Human Schistosomiasis*. CAB International, Wallingford, 1993.
- KEISER J, UTZINGER J: Food-borne trematodiasis. *Clin Microbiol Rev* 466:22, 2009.
- MCMANUS DP et al: Schistosomiasis. *Nat Rev Dis Primers* 4:13, 2018.
- ROSS AG et al: Katayama syndrome. *Lancet Infect Dis* 7:218, 2007.
- SRIPA B et al: Update on pathogenesis of opisthorchiasis and cholangiocarcinoma. *Adv Parasitol* 102:97, 2018.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION: *Female Genital Schistosomiasis: A Pocket Atlas for Clinical Health-Care Professionals*. Geneva, World Health Organization, 2015. Available at <http://brightresearch.org/>

می‌کند. متاسرکاریا پس از بلعیده شدن به سرعت به دئودنوم نفوذ می‌کنند و از حفره‌ی پریتون، دیافراگم و پلور جداری می‌گذرند تا در عرض ۱۰-۶ هفته به جفت کرم‌های هرمافرودیتیک در فضا‌های پلور یا ریه بالغ شوند. کرم‌های بالغ در حفرات کیستیک فضا‌های پلور یا ریه طی ۱۶-۴ هفته‌ی دیگر بارور شده و تخم‌های بدون جنین به برونشیول‌ها رها می‌کنند. سپس تخم‌ها در خلط خونی (آجری) در سرفه ظاهر شده و یا در خلط دفع می‌شوند یا بلعیده شده و سپس در مدفوع دفع می‌شوند. تخم‌های فاقد جنین از میزبان پستاندار وارد اکوسیستم‌های آب شیرین می‌شوند و در آنجا حلزون‌های میزبان واسط را آلوده می‌کنند.

علامه پاراگونیمیزیس عبارتند از: تب، سرفه، هموپتزی و ائوزینوفیلی محیطی. برخی بیماران با پاراگونیمیزیس و بار انگلی پایین ممکن است برای دوره‌های طولانی نسبتاً بدون علامت بمانند یا حملات راجعه‌ی تب، سرفه، تولید خلط و تعریق شبانه داشته باشند که سل را تقلید کند. متاسرکاریای آلوده ممکن است به مکان‌های خارج ریه مثل مغز مهاجرت کند (پاراگونیمیزیس مغزی).

پاراگونیمیزیس ریوی با دیدن تخم انگل در خلط و/یا مدفوع تشخیص داده می‌شود. سرولوژی می‌تواند در موارد تخم منفی^۱ و پاراگونیمیزیس مغزی مفید باشد. اطلاعات در مورد مصرف خرچنگ آب شیرین خام یا کم‌پخته شده توسط مهاجران، خارج‌نشینان و مسافرانی که از سفر برگشته‌اند و در ایالات متحده، مصرف خرچنگ خاردار آب شیرین از سیستم‌های رودخانه‌ی آب شیرین - که پ. کلیکوتی اندمیک است - که خام یا کم‌پخته شده مصرف شده در مبتلایان به تب، سرفه، هموپتزی، پلورال افیوژن و ائوزینوفیلی محیطی مهم است.

عفونت‌های ترماتودهای منتقله از غذا

پرازیکوانتل و تری‌کلابندازول دو داروی انتخابی هستند؛ جدول ۲-۲۳۴ دوز توصیه شده برای عفونت‌های ترماتودی مختلف را خلاصه می‌کند. تمام موارد قطعی شده‌ی پاراگونیمیزیس انسانی باید با پرازیکوانتل درمان شوند (جدول ۲-۲۳۴) تا از عوارض بیماری خارج ریوی پیش‌گیری کند. درمان جراحی ممکن است برای ضایعات ریوی یا مغزی لازم باشد.

مهاجم) فعال شده، از تخم بیرون آمده و به مخاط روده نفوذ می‌کنند. انکوسفر به بافت‌ها مهاجرت کرده و به شکل کیست درمی‌آید که به نام سیستی سرکوز (اسکولکس منفرد)، کوئوروس (چندین اسکولکس)، یا هیداتید (کیست به همراه کیست‌های دختر که هر یک محتوی چند پروتواسکولکس هستند)، نامیده می‌شود. بلعیده شدن محتوی کیست توسط میزبان نهایی، اسکولکس را قادر می‌سازد تا به شکل کرم نواری تکامل یابد.

■ تنیازیس ساژیناتا و تنیازیس آسیاتیکا

ابتلا به کرم نواری گاوی (*T. saginata*) در تمام کشورهایی که گوشت گاو به صورت خام یا نیم پز مصرف می‌شود، رخ می‌دهد. این بیماری بیش از همه در مناطق زیر صحرای آفریقا و کشورهای خاور میانه شایع است. تیا آسیاتیکا ارتباط نزدیکی با تیا ساژیناتا دارد، در آسیا یافت می‌شود و میزبان حدواسط آن خوک است. به علت اینکه تظاهرات بالینی و مورفولوژی این دو گونه بسیار شبیه است، با هم مورد بحث قرار خواهند گرفت.

ایتیولوژی و بیماری‌زایی انسان‌ها تنها میزبان نهایی مرحله بالغ تیا ساژیناتا و تیا آسیاتیکا هستند. این کرم نواری که طول آن به ۸m هم می‌رسد، ۱۰۰۰ تا ۲۰۰۰ پروگلوتید (قطعه) دارد و در مناطق فوقانی ژژونوم ساکن می‌شود. اسکولکس تیا ساژیناتا چهار مکنده‌ی برجسته دارد، در حالی که تیا آسیاتیکا یک برجستگی فاقد قلاب دارد. هر قطعه باردار ۱۵ تا ۳۰ شاخهٔ رحمی دارد (در مقابل *T. solium* که ۸ تا ۱۲ شاخهٔ رحمی در هر قطعهٔ باردار دارد). تخم‌های این کرم از تخم‌های تنیاسولیوم قابل افتراق نیستند. اندازهٔ هر یک ۳۰ تا ۴۰ میکرومتر است و پوستهٔ کلفت قهوه‌ای مخططی، انکوسفر را در بر گرفته است. تخم‌هایی که روی گیاهان می‌افتند، می‌توانند ماه‌ها تا سال‌ها زنده بمانند تا آنکه سرانجام توسط گاو یا دیگر علف‌خواران (تیا ساژیناتا) یا خوک‌ها (تیا آسیاتیکا) بلعیده شوند. جنین پس از بلعیده شدن رها می‌شود و به دیوارهٔ روده حمله کرده و سپس وارد عضله مخطط یا احشام می‌شود و در آنجا تبدیل به سیستی سرکوز می‌شود. اگر این گوشت به صورت

wp-content/uploads/2016/05/FGS-

pocket-atlas_eng.pdf. WHO/HTM/NTD/2015.4, 2015. Accessed March 16, 2020.

عفونت‌های سستودی

۲۳۵



A. Clinton White, Jr.,

Peter F. Weller

سستودها یا کرم‌های نواری^۱، کرم‌هایی پهن و قطعه قطعه هستند. کرم‌های بالغ در دستگاه گوارش زیست می‌کنند ولی لاروها را تقریباً در هر عضوی می‌توان یافت. ابتلای انسان به عفونت‌های ناشی از کرم‌های نواری را می‌توان به دو گروه بالینی عمده تقسیم کرد. در یک گروه، انسان میزبان نهایی است و کرم‌های نواری بالغ در دستگاه گوارش زندگی می‌کنند (تیا ساژیناتا، دیفلوبوتریوم، و دیفیلیدیوم کاینوم). در دستهٔ دیگر، انسان میزبان واسطه است و انگل‌هایی که در مرحله لاروی هستند، در بافت‌ها یافت می‌شوند؛ بیماری‌های این گروه شامل اکینوкокوزیس^۲، اسپارگانوزیس^۳، و کوئوروزیس^۴ است. انسان می‌تواند برای تیا سولیوم میزبان نهایی و/یا واسطه باشد؛ هر دو مرحله از هایمنولیس ناا به طور همزمان در روده انسان یافت می‌شود.

کرم نواری رویان شکل، به وسیلهٔ قطعات دهانی یا قلاب‌های مکنده روی سر^۵، به مخاط روده می‌چسبد. بعد از اسکولکس، گردن باریک و کوتاهی قرار دارد که قطعات بدن کرم^۶ را تولید می‌کند. هنگامی که یک قطعه بالغ می‌شود، با تولید قطعات جدید و نابالغ، از ناحیهٔ گردن به سمت عقب رانده می‌شود. این زنجیر رو به گسترش از قطعات به هم چسبیده، استرویل^۷ نامیده می‌شود و تودهٔ بدنی کرم نواری را تشکیل می‌دهد. طول کرم در گونه‌های مختلف متفاوت است. بعضی کرم‌های نواری از بیش از ۱۰۰۰ قطعه درست شده‌اند و چندین متر طول دارند. پروگلوتیدهای بالغ همافروdit (دوجنسی) هستند و تخم تولید می‌نمایند که متعاقباً آزاد می‌شوند. از آنجایی که تخم‌های گونه‌های مختلف تیا از نظر مورفولوژیک مشابه هستند، تفاوت در شکل اسکولکس یا پروگلوتیدها، معیاری جهت تشخیص این انگل‌ها در سطح گونه است.

اکثر کرم‌های نواری انسانی، برای تکمیل رشد لاروهایشان نیاز به حداقل یک میزبان واسطه دارند. پس از بلعیده شدن تخم‌ها یا پروگلوتیدها توسط میزبان واسطه، انکوسفرها^۸ (لارو

1- tapeworm

2- echinococcosis

3- sparganosis

4- coenurosis

5- scolex

6- proglottids

7- strobila

8- oncosphere

خام یا نیم‌پز مصرف شود، سیستمی سرکوز اینواژینه شده و کرم نواری در روده‌های انسان تشکیل می‌دهد می‌تواند انسان را مبتلا کند. بعد از خورده شدن سیستمی سرکوز توسط انسان، حدود دو ماه طول می‌کشد تا کرم بالغ رشد یابد و به تولید تخم بپردازد.

تظاهرات بالینی اکثر اوقات بیماران پس از مشاهده قطعات کرم در مدفوعشان متوجه بیماری می‌شوند. پروگلوتیدهای T. سازیناتا متحرک هستند و بیماران از احساس ناخوشایندی در ناحیه پری آنال هنگام دفع قطعات شاکی هستند. درد یا ناراحتی مختصر شکمی، تهوع، تغییر در اشتها، ضعف، و کاهش وزن هم می‌تواند ایجاد شود.

تشخیص تشخیص براساس یافتن تخم‌ها یا قطعات بدن کرم در مدفوع صورت می‌گیرد. همچنین تخم‌ها می‌توانند در ناحیه پری آنال وجود داشته باشند. بنابراین اگر پروگلوتیدها یا تخم‌ها در مدفوع یافت نشوند ناحیه پری آنال می‌بایست با استفاده از سواب چسب سلوفان (همانند عفونت ناشی از کرمک؛ فصل ۲۳۲) معاینه شود. افتراق تیا سازیناتا یا تیا آسیاتیکا از تیا سولیوم نیازمند بررسی قطعات بالغ یا اسکولکس است. تست‌های سرولوژیک به تشخیص کمک نمی‌کند. معمولاً آنتوزینوفیلی و افزایش سطوح IgE سرمی وجود ندارند.

درمان

تنیازیس سازیناتا و تنیازیس آسیاتیکا

تک دوز پرازیکوانتل (10 mg/kg) بسیار مؤثر است. نیکلوزامید (دوز بزرگسال ۲ گرم؛ برای کودکان با وزن ۱۱ تا ۳۴ کیلوگرم، یک گرم) نیز مؤثر است ولی کمتر در دسترس می‌باشد.

پیشگیری مهمترین روش پیشگیری از عفونت، پختن گوشت گاو یا خوک به میزان مناسب است. با حرارت 56°C به مدت ۵ دقیقه سیستمی سرکی نابود می‌شوند. همچنین نمک‌سود کردن یا نگهداری در یخچال به مدت طولانی یا فریز کردن در دمای -10°C به مدت ۹ روز نیز سیستمی سرکی را در گوشت گاو می‌کشد. روش‌های پیشگیری عمومی عبارت‌اند از: بررسی گوشت گاو قبل از طبخ و دفع مناسب فضولات انسانی.

تیا سولیوم و سیستمی سرکوزیس

کرم نواری خوکی تیا سولیوم می‌تواند دو نوع عفونت مجزا در

انسان‌ها ایجاد کند: کرم بالغ در روده یا شکل‌های لاروی در بافت‌ها (سیستمی سرکوزیس). انسان تنها میزبان نهایی تیا سولیوم است. خوک معمولاً میزبان واسطه است ولی حیوانات دیگر می‌توانند حاوی لاروهای این انگل باشند.

تیا سولیوم در سراسر جهان، در مناطقی که خوک‌ها پرورش یافته و در تماس با فضولات انسانی هستند، دیده می‌شود. بیشترین شیوع در کشورهای آمریکای لاتین، آفریقای تحت صحرا، چین، هند و آسیای جنوب شرقی مشاهده می‌شود. به دلیل مهاجرت افراد آلوده از مناطق اندمیک، سیستمی سرکوزیس در جوامع صنعتی نیز رخ می‌دهد.

اتیولوژی و بیماری‌زایی به طور معمول کرم نواری بالغ در نواحی فوقانی ژژنوم سکنی می‌گزیند. اسکولکس با دو دیسک مکنده و دو ردیف قلاب ظریف، به مخاط روده می‌چسبد. کرم بالغ معمولاً چندین سال زنده می‌مانند. کرم نواری بالغ معمولاً حدود ۳m طول دارد و می‌تواند از ۱۰۰۰ قطعه تشکیل شود که هر کدام از آنها می‌تواند تا ۵۰,۰۰۰ تخم تولید کند. قطعات از کرم جدا شده و به مدفوع راه می‌یابند و تخم‌های موجود در این قطعات می‌توانند انسان و حیوان را آلوده کنند. پس از بلعیده شدن تخم‌ها توسط میزبان واسطه خوک، لاروهای مهاجم فعال شده از تخم بیرون می‌آیند و دیواره روده را سوراخ می‌کنند و توسط جریان خون به بافت‌های مختلف به خصوص عضلات مخطط گردن، زبان و تنه مهاجرت می‌کنند. در طی ۶۰ تا ۹۰ روز، مرحله کیستی لاروها ایجاد می‌شود. این سیستمی سرکی‌ها می‌توانند ماه‌ها تا سال‌ها زنده بمانند. انسان با خوردن گوشت خوک نیم‌پز آلوده به سیستمی سرکی، مبتلا به کرم نواری روده‌ای می‌شود. پس از بلع تخم تیا سولیوم که معمولاً از طریق تماس نزدیک با ناقل کرم پهن است، انسان دچار سیستمی سرکوزیس انسانی می‌شود. تخم‌ها چسبنده هستند و ممکن است در زیر ناخن‌های دست ناقلین کرم نواری یافت شوند. عفونت خودبخود در صورتی رخ می‌دهد که فرد مبتلا به کرم نواری تولیدکننده تخم، تخم‌های موجود در مدفوع خودش را بخورد.

تظاهرات بالینی عفونت روده‌ای با تیا سولیوم می‌تواند بدون علامت باشد. بیماران ممکن است متوجه وجود قطعات کرم در مدفوعشان بشوند. باقی علائم ناشایع هستند. در سیستمی سرکوزیس، علائم بالینی کاملاً متفاوت است.

سیستیک با یا بدون افزایش جذب ماده حاجب [enhancement] (مثلاً جذب حلقه‌ای دور ضایعه)، یک یا تعداد بیشتری کلسیفیکاسیون ندولار (که آن نیز ممکن است با جذب ماده حاجب همراه باشد)، ضایعات فوکال همراه با جذب ماده حاجب یا ضایعات کیستی مولتی لبوله در فضای ساب آراکنوئید است. سیستی سرکی در پارانشیم مغز معمولاً ۵ تا ۲۰ میلی‌متر قطر دارد و کروی است. ضایعات سیستیک در فضای زیر عنکبوتیه یا شیارهای مغز می‌توانند تا قطر ۶ سانتی‌متری بزرگ شده و حجره حجره باشند. اگر سیستی سرکی در فضای زیر عنکبوتیه یا بطن‌ها باشند، دیواره کیست می‌تواند بسیار نازک باشد و مایع کیست اغلب با CSF دانسیته یکسان دارد. بنابراین هیدروسفالی انسدادی یا افزایش جذب ماده حاجب در پرده‌های منژ قاعده مغز می‌تواند تنها یافته‌های ناشی از نوروسیستی سرکوزیس خارج پارانشیمی در توموگرافی کامپیوتری (CT) باشد. به هر حال، از آنجایی که این یافته‌ها کمتر اختصاصی هستند، تنها معیارهای مینور در نظر گرفته می‌شوند. سیستی سرکی موجود در بطن‌ها یا فضای زیر عنکبوتیه به راحتی توسط MRI، به‌ویژه با نماهای سه بعدی (مثل FIESTA^۱ یا 3DCISS^۲) تشخیص داده می‌شود. در تشخیص ضایعات کلسیفیه، CT بسیار حساس‌تر از MRI است، در حالی که برای تشخیص ضایعات سیستیک، اسکولکس‌ها و مناطق افزایش جذب ماده حاجب (enhancement)، MRI بهتر است. رفع خودبه‌خودی، رفع پس از درمان با آلبندازول، یا ضایعات متحرک کیستیک در بطن‌ها، یافته‌هایی هستند که می‌توانند تشخیص سیستی سرکوزیس عصبی را تأیید کنند.

مواجهه‌ی قبلی تفسیر بررسی‌های تصویربرداری عصبی را تغییر می‌دهد. شناسایی آنتی‌بادی‌های خاص ضد تیا سولوم یا آنتی‌ژن‌های آن معیارهای ماژور مواجهه هستند. تست‌های آنتی‌بادی با استفاده از آنتی‌ژن‌های شکسته نشده (مثل الایزاهایی که از آنتی‌ژن انگلی پردازش نشده استفاده می‌کنند) نتایج مثبت کاذب و منفی کاذب زیادی دارند و نباید استفاده شوند. تست ایمونوبلات با استفاده از گلیکوپروتئین‌های تخلیص شده از لکتین lentil بیش‌تر از ۹۹٪ ویژگی و حساسیت بالایی دارد. به هر حال، بیمارانی با ضایعات منفرد داخل جمجمه‌ای یا کلسیفیکاسیون‌ها ممکن است سرم منفی باشند. با این تست، نمونه‌های سرمی حساسیت تشخیصی بالاتری از CSF به دست می‌دهند. تمام آنتی‌ژن‌های تشخیصی کلون شده‌اند و تست‌های

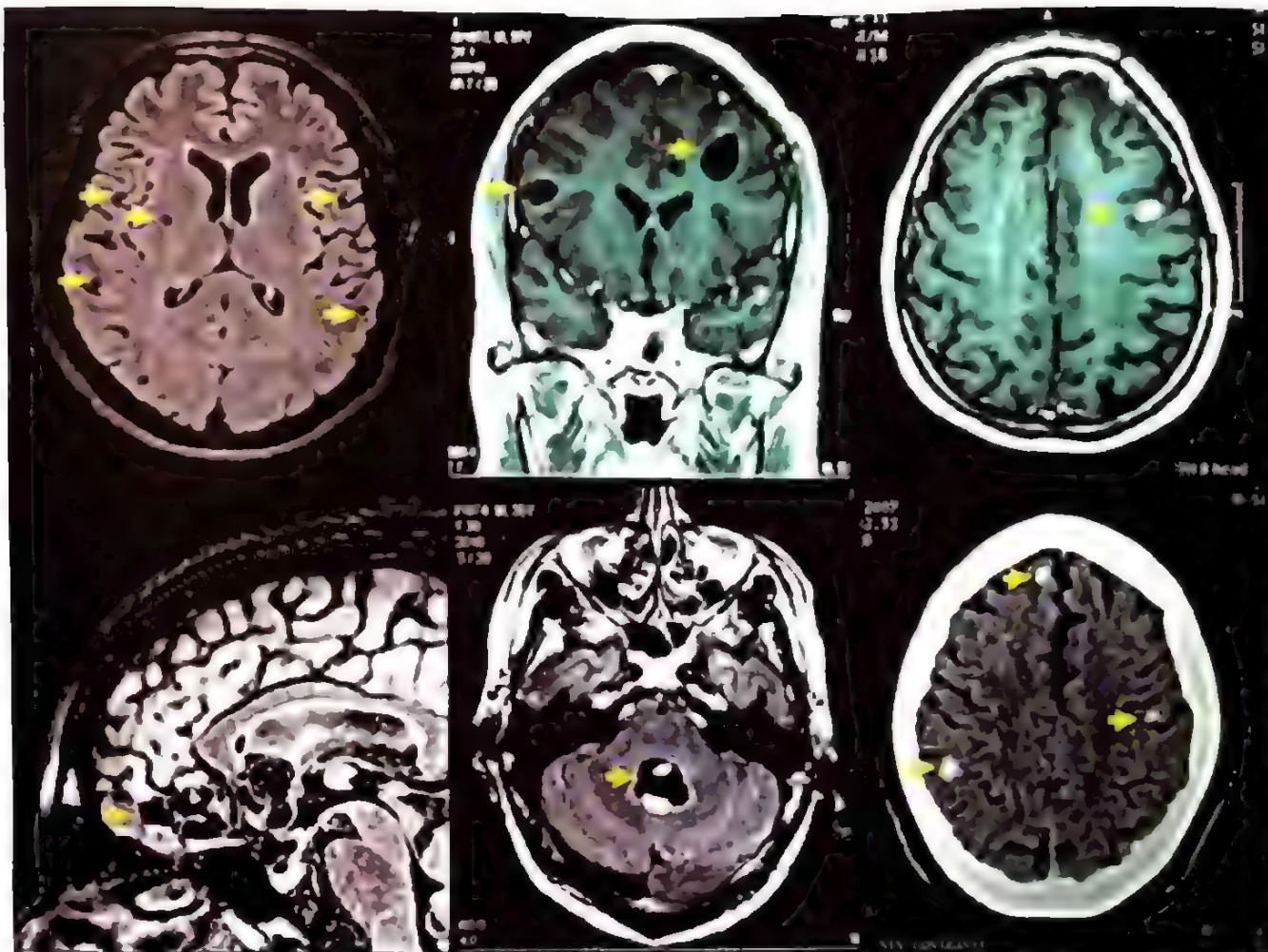
سیستی سرکی ممکن است در هر جای بدن، به ویژه در مغز، CSF، عضلات اسکلتی، بافت‌های زیرجلدی یا چشم یافت شوند. علایم بالینی سیستی سرکوزیس به تعداد و محل سیستی سرکی و نیز میزان واکنش التهابی یا اسکار ناشی از آنها بستگی دارد. علایم عصبی بسیار شایع هستند (شکل ۱-۲۳۵). وقتی التهاب اطراف سیستی سرکی‌ها، پارانشیم مغز را فرا می‌گیرد، تشنج رخ می‌دهد. این تشنج‌ها می‌تواند ژنرالیزه، فوکال یا جکسونی باشند. هیدروسفالی در اثر انسداد جریان مایع مغزی نخاعی به وسیله سیستی سرکی و التهاب ناشی از آن یا انسداد راه خروجی CSF به علت التهاب عنکبوتیه رخ می‌دهد. علایم افزایش فشار داخل جمجمه شامل سردرد، تهوع، استفراغ، تغییر بینایی، سرگیجه، آتاکسی یا گیجی اغلب دیده می‌شود. بیماران مبتلا به هیدروسفالی ممکن است به ادم پایی یا تغییر در وضعیت ذهنی دچار شوند. اگر سیستی سرکی در قاعده مغز یا فضای زیر عنکبوتیه گسترش یابد می‌تواند مننژیت یا التهاب عنکبوتیه‌ای مزمن، هیدروسفالی ارتباطی، خونریزی یا سکنه‌ی مغزی ایجاد کند.

تشخیص تشخیص عقون‌تیا سولوم روده‌ای با جدا کردن تخم‌ها یا پروگلوئیدها، به صورتی که در مورد تیا سازینا‌ت شرح داده شد، انجام می‌شود. تست‌های حساس‌تر شامل PCR، antigen-capture ELISA و سرولوژی برای آنتی‌ژن‌های مختص مرحله کرم‌های نواری، در حال حاضر فقط به عنوان تکنیک‌های تحقیقاتی در دسترس هستند. تشخیص سیستی سرکوزیس می‌تواند مشکل باشد. یک پازل از متخصصین بین‌المللی اخیراً معیارهای تشخیصی بازنگری شده‌ای را مطرح کرده‌اند (جدول ۱-۲۳۵). تشخیص قطعی تنها با اثبات وجود انگل ممکن است (معیار مطلق). این امر با مشاهده بافت‌شناسی انگل در قطعه‌ای از بافت، مشاهده انگل در فضای ساب رتینال چشم یا معاینه فوندوسکوپي یا اثبات وجود ضایعات سیستیک حاوی اسکولکس تشخیصی در مطالعات تصویربرداری عصبی (شکل ۱-۲۳۵) ممکن است. در حال حاضر با بهتر شدن تکنیک‌های تصویربرداری عصبی، اسکولکس در بسیاری از موارد قابل شناسایی است. در سایر موارد یک تشخیص بالینی برپایه ترکیبی از علایم بالینی، مطالعات رادیوگرافیک، تست‌های سرولوژی و سابقه برخورد با انگل صورت می‌گیرد.

یافته‌های تصویربرداری عصبی معیارهای تشخیصی ماژور اصلی را تشکیل می‌دهند (شکل ۱-۲۳۵). این یافته‌ها ضایعات

1- Fast imaging employing steady-state acquisition

2- three-dimensional constructive interference in steady state



شکل ۱-۲۳۵ سیستی سرکوزیس عصبی در اثر تیا سولیوم. عفونت عصبی را می‌توان براساس محل و قابلیت زنده ماندن انگل تقسیم‌بندی کرد. بالا چپ: کیست‌های زنده پارانشیمی (سکانس FLAIR MRI). بالا مرکز: کیست‌های زنده پارانشیمی (سکانس T1 MRI بعد از کنتراست). بالا راست: ضایعه تقویت شده منفرد (سکانس T1 MRI بعد از کنتراست). پایین چپ: نوروسیتی سرکوزیس وسیع بازال ساب آرا کنوئید در حفره قدامی (سکانس FLAIR MRI). پایین مرکز: کیست زنده در بطن چهارم (سکانس FLAIR MRI). پایین راست: کلسیفیکاسیون مغزی داخل پارانشیمی (CT اسکن بدون کنتراست). ضایعات با نوک پیکان مشخص شده‌اند. Fluid-attenuated: FLAIR inversion recovery

(مثل کلسیفیکاسیون‌های تیپیک به شکل سیگار در عضله) یا مواجهه با ناقل کرم نواری یا یک عضو خانواده آلوده شده به تیا سولیوم هستند. معیارهای مینور بالینی / مواجهه عبارتند از: اقامت در منطقه‌ای آندمیک یا علایم بالینی به نفع سیستی سرکوزیس عصبی (مثل تشنج یا هیدروسفالی انسدادی). مطالعات نشان داده‌اند که معیارهای بالینی می‌تواند در موارد انتخابی به تشخیص کمک نماید. در بیماران ساکن مناطق آندمیک که دارای ضایعات منفرد با افزایش جذب ماده حاجب می‌باشند و با صرع مراجعه می‌نمایند یک معاینه فیزیکی طبیعی

استفاده‌کننده از آنتی‌ژن‌های نو ترکیب تحت توسعه هستند. روش‌های شناسایی آنتی‌ژن با استفاده از آنتی‌بادی‌های منوکلونال برای تشخیص آنتی‌ژن انگل در خون یا CSF ممکن است تشخیص و پیگیری بیمار را تسهیل کنند. این تست‌ها در حال حاضر به صورت تجاری در اروپا موجود هستند اما نه در ایالات متحده. اخیراً، real-time PCR برای تشخیص و پیگیری بیماری خارج پارانشیمی به کار رفته است.

دیگر معیارهای مارور بالینی / مواجهه برای سیستی سرکوزیس عصبی شامل حضور سیستی سرکی خارج از CNS

و عدم وجود شواهدی از بیماری سیستمیک (نظیر عدم وجود تب، آدنوپاتی یا رادیوگرافی غیرطبیعی قفسه سینه)، وجود مجموعه‌ای از ضایعات مدور با قطری معادل ۲۰-۵ mm در CT بدون شیفت خط وسط، تقریباً همیشه در اثر نوروسیتستی سرکوزیس به وجود می‌آیند.

تشخیص قطعی یا محتمل در تطابق با معیارها و معیارهای تجمعی لیست شده در زیرنویس جدول ۱-۲۳۵ داده می‌شود. بیماران ممکن است پلئوسیتوز CSF با اکثریت لنفوسیت، نوتروفیل یا ائوزینوفیل داشته باشند. سطح پروتئین CSF ممکن است افزایش یابد و غلظت گلوکز معمولاً نرمال است ولی ممکن است کاهش یابد.

درمان

تنیازیس سولیوم و سیستی سرکوزیس

عقونته رودهای تنیازیس سولیوم با یک دوز منفرد پرازی-کوانتل (۱۰ mg/kg) درمان می‌شود. با این حال، گاهی پرازی-کوانتل می‌تواند در صورت وجود همزمان سیستی سرکوزیس مخفی، پاسخ التهابی در سیستم عصبی مرکزی را برانگیزد. نیکلوزامید (۲ گرم) نیز مؤثر است ولی هنوز به‌طور گسترده در دسترس نیست.

درمان ابتدایی سیستی سرکوزیس عصبی عمدتاً روی درمان علامتی تشنج‌ها یا هیدروسفالی متمرکز است. تشنج‌ها را معمولاً می‌توان با داروهای ضد تشنج کنترل کرد. اگر ضایعات پارانشیمال بدون ظهور کلسیفیکاسیون بهبود یابد و بیمار بدون تشنج باقی بماند، معمولاً می‌توان درمان ضد تشنج را پس از ۲ سال قطع کرد؛ در زمان کوتاه‌تری در بیماران با یک ضایعه منفرد تقویت کننده. مطالعات شاهدهار با دارونما در حال روشن ساختن مزیت بالینی داروهای ضدانگل برای نوروسیتستی سرکوزیس پارانشیمی هستند. روند بهبودی سریع‌تر یافته‌های غیرطبیعی نورورادیولوژیک در بیشتر مطالعات دیده شده است. مزایای بالینی چندان خارق‌العاده نیستند و بیشتر به کوتاه کردن دوره بیماری که معمولاً در آن تشنج هم رخ می‌دهد و کاهش تعداد بیماران با حملات متعدد صرع، خلاصه می‌شود. برای درمان بیماران مبتلا به سیستی سرکی پارانشیمی مغز، اکثر مراجع استفاده از داروهای ضدانگل شامل پرازی-کوانتل (۱۰-۵۰ mg/kg روزانه در سه دوز مجزا برای ۱۵-۳۰ روز) و/یا آلبندازول (۱۵ mg/kg در روز به مدت ۸ تا ۲۸ روز) را مطلوب می‌دانند. ترکیبی از آلبندازول و پرازی-کوانتل (۵۰ mg/kg در روز)

جدول ۱-۲۳۵. معیار تشخیصی یازنگری سنده برای نوروسیتستی سرکوزیس^۱

۱. معیار مطلق

- مشاهده بافت‌شناسی انگل در بیوپسی از ضایعه مغز یا طناب نخاعی
- مشاهده سیستی سرکوز ساب رتینال
- مشاهده قطعی اسکولکس در یک ضایعه کیستی در مطالعات تصویربرداری عصبی

۲. معیار تصویربرداری عصبی

a. کرایتریای ماژور تصویربرداری عصبی

ضایعات کیستی بدون اسکولکس قابل تشخیص، ضایعات تیپیک کوچک با تقویت کنندگی ماده حاجب، ضایعات کیستی چند لوبولی در فضای ساب آراکنوئید، کلسیفیکاسیون تیپیک پارانشیمی مغز

b. کرایتریای تأییدکننده تصویربرداری عصبی

برطرف شدن ضایعات کیستی به طور خودبخودی یا بعد از درمان با داروی کشنده کیست

مهاجرت کیست‌های بطنی که در مطالعات متوالی تصویربرداری عصبی تأیید شده است.

c. کرایتریای مینور تصویربرداری عصبی

هیدروسفالی انسدادی یا تقویت غیرطبیعی لپتو منتزهای بازال

۳. معیار بالینی / مواجهه

a. معیار ماژور بالینی / مواجهه

تشخیص آنتی بادی‌های اختصاصی ضد سیستی سرکال (مثل PEITB^b) یا آنتی‌ژن‌های سیستی سرکال توسط تست‌های تشخیصی ایمنی به خوبی استاندارد شده سیستی سرکوزیس در خارج از سیستم عصبی مرکزی شواهد تماس خانگی با عقونته تنیازیس

b. معیار مینور بالینی / مواجهه

تظاهرات بالینی مطرح کننده نوروسیتستی سرکوزیس افرادی که از مناطقی که سیستی سرکوزیس اندمیک است می‌آیند یا در آن مناطق زندگی می‌کنند.

a. تشخیص توسط یک معیار مطلق، دو معیار ماژور یا یک معیار ماژور و یک معیار تأیید کننده تصویربرداری عصبی به علاوه هر معیاری از بالینی / مواجهه، یا یک معیار ماژور تصویربرداری عصبی به علاوه دو معیار بالینی / مواجهه (شامل حداقل یک معیار ماژور بالینی / مواجهه)، همراه با رد سایر پاتولوژی‌های ایجادکننده یافته‌های مشابه در تصویربرداری عصبی تأیید می‌گردد. تشخیص محتمل توسط یک معیار ماژور تصویربرداری عصبی به علاوه هر کدام از ۲ معیار بالینی / مواجهه یا یک معیار مینور تصویربرداری عصبی به علاوه حداقل یک معیار ماژور بالینی / مواجهه حمایت می‌شود.

b. enzyme-linked immunoelectrotransfer blot

در بیمارانی که ضایعات کیستی بیش از ۲ عدد دارند مؤثرتر است. دوره طولانی‌تر درمان یا درمان ترکیبی در بیماران دارای سیستمی سرکی چندگانه ساب‌آراکنوئید مورد نیاز است. هر دوی این داروها باعث افزایش پاسخ التهابی در اطراف انگل در حال مرگ می‌شوند و وقوع تشنج یا هیدروسفالی را تشدید می‌کنند. بنابراین بیمارانی که این داروها را دریافت می‌کنند باید به دقت تحت نظر باشند و در حین درمان باید از گلوکوکورتیکوئید با دوز بالا استفاده کرد. از آنجا که گلوکوکورتیکوئیدها باعث تحریک متابولیسم گزر اول پرازیز کوانتل و کاهش اثر ضدانگلی آن می‌شوند، می‌بایست به‌طور همزمان سایمتدین تجویز کرد تا از متابولیسم پرازیز کوانتل جلوگیری شود.

در بیماران مبتلا به هیدروسفالی، کاهش اورژانسی فشار داخل جمجمه، خط اصلی درمان است. در هیدروسفالی انسدادی برداشتن سیستمی سرکوز از طریق نوروسرجری رویکرد ارجح است. این روش باید از طریق نورواندوسکوپي زمانی که سیستمی سرکی‌ها در بطن‌های جانبی یا سوم قرار دارند انجام شود. رویکرد مواجهه با سیستمی سرکی بطن چهارم می‌تواند از طریق میکرودايسکشن با استفاده از کرانیوتومی باز و رویکرد خلفی یا در بعضی موارد از طریق نورواندوسکوپي باشد. با این حال خارج سازی سیستمی سرکوز همیشه امکان‌پذیر نیست. رویکرد درمانی دیگر آن است که در ابتدا یک روش منحرف‌کننده نظیر شانت بطنی - صفافی انجام پذیرد. در گذشته معمولاً شانت‌ها خوب عمل نمی‌کردند، اما امروزه با درمان با داروهای ضد انگل و گلوکوکورتیکوئید شکست در درمان کمتر است. در بیماران مبتلا به کیست زیر عنکبوتیه یا سیستمی سرکی غول‌آسا، داروهای ضد التهاب مانند گلوکوکورتیکوئیدها برای کاهش التهاب عنکبوتیه و واسکولیت همراه آن به کار می‌رود. اکثر صاحب‌نظران دوره‌های طولانی درمان با داروهای ضدانگل و شنت‌گذاری در بیماران دچار هیدروسفالی را توصیه می‌کنند. متوترکسات و در بعضی موارد، مهارکننده‌های فاکتور نکروز تومور می‌تواند به عنوان جایگزین استروئیدها در بیمارانی که به درمان طولانی‌مدت نیاز دارند استفاده شود. در بیماران مبتلا به ادم مغزی منتشر و افزایش فشار داخل جمجمه در اثر ضایعات التهابی متعدد، گلوکوکورتیکوئیدها داروی اصلی هستند و از مصرف داروهای ضدانگل باید اجتناب کرد. در ضایعات چشم و مدولای طناب نخاعی، التهاب ناشی از دارو می‌تواند عوارض غیرقابل برگشتی ایجاد کند. بیماری چشمی باید تحت درمان جراحی قرار گیرد. داده‌های جدید نشان می‌دهند که در بیماری نخاعی می‌توان یا از

درمان طبی یا از درمان جراحی استفاده کرد.

پیشگیری روش‌های پیشگیری از ابتلا به عفونت رودهای تیا سولیوم از طریق مصرف گوشت خوک، شبیه توصیه‌هایی است که در بالا برای مصرف گوشت گاو جهت پیشگیری از ابتلا به تیا سائیناتا تشریح شد. روش پیشگیری از سیستمی سرکوزیس شامل به حداقل رساندن احتمال بلع تخم‌های موجود در مدفوع به وسیله بهداشت فردی مناسب، دفع صحیح فاضلاب، و درمان و پیشگیری از عفونت‌های رودهای انسان است. دارودرمانی وسیع انسان و جمعیت‌های خوک و واکسیناسیون خوک‌ها برنامه‌های بهینه ریشه‌کنی در مناطق اندمیک می‌باشند. واکسن برای عفونت خوکی در هند و چند کشور محدود دیگر، مجوز دارد.

■ اکینوкокوزیس

اکینوкокوزیس^۱ (همچنین هیداتیدوزیس نامیده می‌شود) یک عفونت انسانی است که توسط لارو مجموعه اکینوкокوس گرانولوزوس،^۱ مولتی‌لوکولاریس یا^۱، و وگلی^۲ ایجاد می‌شود. انگل‌های مجموعه اکینوкокوس گرانولوزوس بیماری کیست هیداتید را با ضایعات کیستی تک‌حفره‌ای ایجاد می‌کند. این عفونت‌ها در مناطقی که احشام در کنار سگ نگهداری می‌شوند، شایع است. شواهد مولکولی حاکی است که سویه‌های^۱ گرانولوزوس متعلق به طیفی از ژنوتیپ‌ها و چندین گونه هستند. در حال حاضر، بیماری سیستمیک هیداتید انسانی با ارگانسیم‌هایی ایجاد می‌شود که قبلاً^۱ گرانولوزوس نامیده می‌شدند و اکنون به اسم^۱ گرانولوزوس sensu stricto (ژنوتیپ‌های ۱-۳)،^۱ کانادینسیس (ژنوتیپ‌های ۸-۶ و ۱۰) و^۱ اُرتیلی (ژنوتیپ ۵) طبقه‌بندی شده‌اند. دیگر گونه‌ها -^۱ اکوینوس (ژنوتیپ ۴) و^۱ فلیدیس (گونه‌ی شیر) - در عفونت‌های انسانی شناسایی نشده‌اند. برخی ژنوتیپ‌های ۶ و ۷ را به عنوان یک گونه مجزا طبقه‌بندی می‌کنند -^۱ اینترمیدیوس. انگل‌های^۱ گرانولوزوس sensu lato در تمام قاره‌ها یافت می‌شوند و نواحی با شیوع بالا شامل غرب چین، آسیای مرکزی، خاورمیانه، منطقه‌ی مدیترانه، آفریقای شرقی، و بخش‌هایی از آمریکای جنوبی است. اکینوкокوس مولتی‌لوکولاریس باعث ضایعات آلوتلار چند حفره‌ای که تهاجم منطقه‌ای دارند، می‌شود و در مناطق آلپ، تحت قطبی یا قطبی شامل اروپای مرکزی و

کپسول زایا یا پروتواسکولکس به طور پیشرونده و به وسیله گسترش محیطی زواید لایه زاینده به بافت میزبان تهاجم می‌یابند.

تظاهرات بالینی کیست‌های به آرامی بزرگ شونده اکینوкокوس معمولاً بدون علامت باقی می‌مانند تا اینکه اندازه بزرگ یا اثر فضاگیرشان در عضو درگیر، ایجاد علامت کند. کبد و ریه‌ها شایع‌ترین مکان‌های این کیست‌ها هستند. در دوسوم موارد عفونت با ۱. گرانولوزوس و تقریباً تمامی موارد عفونت با ۱. مولتی لوکولاریس کبد درگیر می‌شود. از آنجا که دوره چند ساله‌ای باید بگذرد تا کیست‌ها به اندازه کافی بزرگ شوند و علامت ایجاد کنند، ممکن است به طور اتفاقی در رادیوگرافی یا سونوگرافی روتین کشف شوند.

بیماران مبتلا به اکینوкокوس کبدی که علامت‌دار شده‌اند، اغلب درد شکم یا توده قابل لمس در ربع فوقانی راست دارند. تحت فشار قرار گرفتن یک مجرای صفراوی یا نشت مایع کیست به داخل درخت صفراوی می‌تواند علایم سنگ صفراوی راجعه را تقلید کند، همچنین انسداد جریان صفرا می‌تواند منجر به زردی شود. پارگی یا نشت متناوب از یک کیست هیداتید می‌تواند باعث تب، خارش، کهیر، اتوزینوفیلی، یا آنافیلاکسی شود. کیست‌های هیداتید ریوی ممکن است به داخل درخت برونشی یا حفره جنبی پاره شده و منجر به سرفه، خلط شور، تنگی نفس، درد قفسه صدري یا هموپتیزی شود. پاره شدن کیست هیداتید به صورت خودبه‌خودی یا در اثر جراحی، می‌تواند منجر به انتشار پروتواسکولکس‌ها در مناطق مختلف شود و کیست‌های دیگری شکل گیرند. علایم دیگر به درگیری استخوان‌ها (تهاجم به حفره مرکزی با تخریب آرام استخوان‌ها که منجر به شکستگی پاتولوژیک می‌شود)، سیستم اعصاب مرکزی (ضایعات فضاگیر)، قلب (نقایص هدایتی، پریکاردیت) و لگن (توده لگنی) مربوط می‌شوند.

لارو ۱. مولتی لوکولاریس به طور مشخص شبیه یک تومور کبدی با رشد آهسته و تخریب پیشرونده کبد و دست‌اندازی به ساختارهای حیاتی عمل می‌کند. علایم بالینی‌ها دهه‌ها بعد از عفونت اولیه ایجاد می‌شوند. بیماران به طور شایع از درد اپیگاستر و ربع فوقانی شکم شاکی هستند و بزرگی کبد و زردی انسدادی نیز ممکن است رخ دهد. ممکن است ضایعات به

شمالی، غرب چین و آسیای مرکزی و نواحی ایزوله‌ای از آمریکای شمالی یافت می‌شود. اکینوкокوس و وگلی و ۱. آلیگارتروس منجر به اکینوкокوس نئوتروپیکال (قبلاً بیماری پلی کیستیک هیداتید نامیده می‌شد) می‌شوند و فقط در آمریکای جنوبی یافت می‌گردند.

مانند سایر سستودها، گونه‌های اکینوкокوس هم دارای میزبان واسطه و هم میزبان نهایی هستند. میزبان نهایی سگ‌ها هستند که تخم‌ها در مدفوع آنها یافت می‌شود. پس از بلع تخم، کیست در بدن میزبان واسطه شکل می‌گیرد، در مجموعه ۱. گرانولوزوس میزبان واسطه گوسفند، گاو، انسان، بز، شتر، اسب، و در ۱. مولتی لوکولاریس میزبان واسطه موش و سایر جوندگان هستند. وقتی سگ (اکینوкокوس گرانولوزوس) یا روباه (اکینوкокوس مولتی لوکولاریس) گوشت آلوده حاوی کیست را بخورد، چرخه زندگی کرم کامل می‌شود. انسان‌ها میزبان‌های انتهایی تصادفی هستند و در انتقال چرخه زندگی نقشی ندارند.

اتیولوژی کرم بالغ کوچک (۵mm طول) ۱. گرانولوزوس که ۵ تا ۲۰ ماه در ژژنوم سگ زندگی می‌کند، تنها سه پروگلوتید دارد، یک پروگلوتید نابالغ، یک بالغ و یک پروگلوتید باردار. قطعه باردار جدا می‌شود تا تخم‌هایی را آزاد کند که از نظر مورفولوژیک شبیه تخم تیاها بوده و فوق‌العاده مقاوم‌اند. پس از اینکه انسان تخم را می‌بلعد، جنین از تخم خارج شده و پس از سوراخ کردن مخاط روده، وارد جریان خون پورت می‌شود و به ارگان‌های متعدد به خصوص کبد و ریه‌ها حمل می‌شود. لارو تبدیل به کیست هیداتید تک حفره‌ای پر از مایعی می‌شود که از یک غشاء خارجی و یک لایه زاینده داخلی تشکیل شده است. کیست‌های دختر (مثل سایر ساختارهای کیستی زاینده، به نام کپسول‌های زایا^۱) از وجه درونی لایه زاینده شکل می‌گیرند. لاروهای جدید، پروتواسکولکس^۲ نامیده می‌شوند و به تعداد زیاد در کپسول زایا تولید می‌شوند. کیست‌ها به آرامی و در طی چندین سال زیاد می‌شوند.

چرخه زندگی ۱. مولتی لوکولاریس شبیه ۱. گرانولوزوس است با این تفاوت که سگ‌سانان وحشی مثل روباه یا گرگ میزبان نهایی اصلی و جوندگان کوچک نقش میزبان واسطه را ایفا می‌کنند. البته لارو ۱. مولتی لوکولاریس کاملاً متفاوت است چرا که فرم لاروی کرم کماکان در مرحله پرولیفراتیو باقی می‌ماند، انگل همیشه چند حفره‌ای است و وزیکول‌ها بدون

اعضای مجاور دست‌اندازی کنند (تظیر دیافراگم، کلیه‌ها، یا ریه‌ها) یا ممکن است به طحال، ریه‌ها یا مغز متاستاز دهند.

تشخیص بررسی‌های رادیوگرافیک و تصویربرداری‌های دیگر، در یافتن و ارزیابی کیست‌های اکینوкокوزی مهم هستند. کلیشه‌های ساده x-ray کیست‌های ریوی ۱. گرانولوزوس را نشان می‌دهند - معمولاً به شکل توده‌های گرد با دانسیتهٔ یکسان - ولی ممکن است کیست‌های اعضای دیگر معلوم نباشند، مگر اینکه کلسیفیکاسیون دیواره‌ی کیست وجود داشته باشد (مانند کیست‌های کبدی). MRI، CT و سونوگرافی کیست‌های با حدود مشخص و دیواره‌ی نازک یا ضخیم را نشان می‌دهند. روش‌های تصویرنگاری می‌توانند لایه‌ی مایع با دانسیته‌ی متفاوت (که به عنوان "شن هیداتید" شناخته می‌شود و شامل پروتواسکولکس‌ها است) را نمایان کنند. به هر حال، بهترین یافتهٔ پاتوگنومیک، اگر قابل اثبات باشد، وجود کیست‌های دختر داخل کیست‌های بزرگتر است. این یافته، مانند کلسیفیکاسیون پوست تخم‌مرغی یا جداری در CT، نشان دهنده‌ی عفونت با ۱. گوانتولوزوس است و به افتراق کیست از کارسینوماها، آبسه‌های باکتریال یا آمیبی کبد یا هپاتوم‌ها کمک می‌کند. برعکس، سونوگرافی یا CT کیست‌های هیداتید آلوئولار، توده‌های توپر غیر واضح با نکروز مرکزی و کلسیفیکاسیون‌های شبیه پلاک را نشان می‌دهد.

راه تشخیص اختصاصی بیماری کیستیک هیداتید بررسی مایع آسپیره شده برای یافتن قلاب‌های ظریف یا پروتواسکولکس‌ها است، ولی آسپیراسیون تشخیصی معمولاً توصیه نمی‌شود، زیرا خطر نشت مایع و در نتیجه انتشار عفونت یا واکنش‌های آنافیلاکتیک وجود دارد. آزمایش‌های سرولوژیک می‌تواند مفید باشد ولی منفی شدن آزمایش، تشخیص اکینوкокوزیس را رد نمی‌کند. وجود کیست در کبد باعث پاسخ مثبت آنتی‌بادی در حدود ۹۰٪ موارد می‌شود، در حالی که تا حدود ۵۰٪ کسانی که در ریه‌های خود کیست دارند، سرونکاتیو هستند. یافتن آنتی‌بادی اختصاصی علیه آنتی‌ژن اکینوкокوکوس توسط ایمونوبلات از بالاترین درجهٔ اختصاصی بودن برخوردار است.

درمان

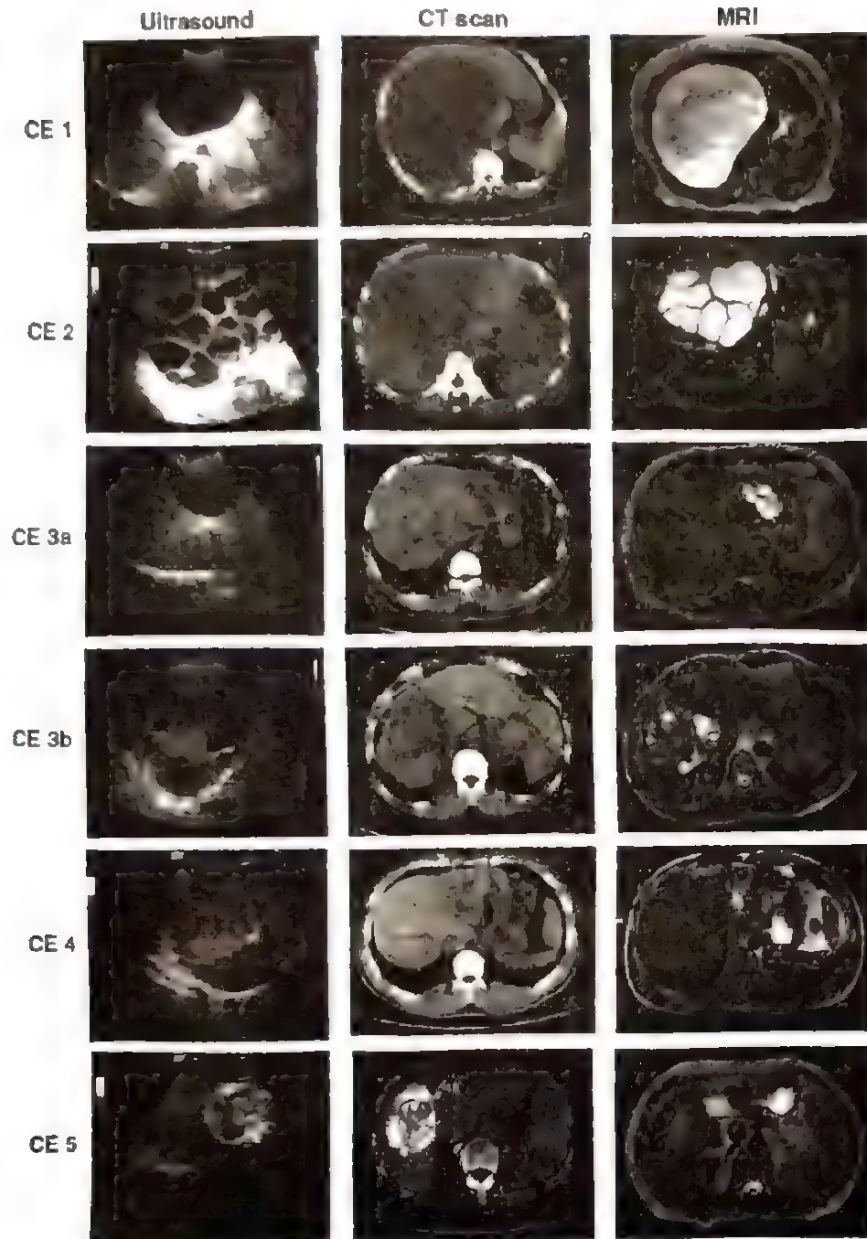
اکینوкокوزیس

درمان اکینوкокوزیس کیستی برپایهٔ ملاحظات مثل اندازه،

مکان، و علایم کیستی و سلامت کلی بیمار استوار است. جراحی همچنان روش اصلی و قطعی درمان است. اخیراً مرحله‌بندی توسط سونوگرافی برای اکینوкокوزیس کیستی پیشنهاد شده است (شکل ۲-۲۳۵). ضایعات CL کوچک، CE1 و CE3 ممکن است به دارودرمانی با آلبندازول پاسخ بدهند. درحال حاضر برای ضایعات CE1 و ضایعات CE3 بدون عارضه، به‌جای جراحی توصیه به انجام PAIR^۱ (آسپیراسیون از راه پوست، تزریق داروی اسکولکس‌کش و آسپیراسیون مجدد) می‌شود. PAIR در کیست‌های سطحی (به علت خطر پاره‌شدن) و کیست‌های مرتبط با مجاری صفراوی ممنوع است. برای پروفیلاکسی اکینوкокوزیس صفاقی ثانویه ناشی از ریختن غیرعمدی مایع در حین انجام PAIR، تجویز آلبندازول (۱۵mg/kg روزانه در دو دوز منقسم) باید حداقل ۲ روز قبل از عمل آغاز شود و حداقل تا ۴ هفته پس از آن ادامه یابد. آسپیراسیون تحت هدایت سونوگرافی یا CT امکان می‌دهد که تشخیص با اثبات وجود پروتواسکولکس‌ها یا قلاب‌ها در مایع آسپیره شده قطعی شود. پس از آسپیراسیون باید برای شناسایی ارتباطات مخفی با مجاری صفراوی، مواد حاجب تزریق شود. یا اینکه می‌توان مایع را به وسیله تست‌های نواری و با چشم از نظر رنگ صفراوی کنترل کرد. اگر صفرا یافت نشود و هیچ ارتباطی وجود نداشته باشد، باید مواد حاجب مجدداً آسپیره شود و به دنبال آن مواد اسکولکس‌کش تزریق شود (معمولاً اتانول ۹۵٪ یا سالین هیپرتونیک). در صورت انجام این روش توسط یک پزشک با تجربه، میزان علاج و عود این روش برابر با جراحی است، ضمن اینکه عوارض حول‌وحوش عمل و مدت زمان بستری شدن بیمار کمتر است. بعضی از ضایعات CE2 ممکن است توسط افراد مجرب به وسیله درناز اصلاح شده‌ی کاتتر درمان شود. کیست‌های دختر درون کیست اولیه گاهی می‌بایست به طور جداگانه سوراخ شوند.

در موارد اکینوкокوزیس کیستی عارضه‌دار (مثلاً آنهایی که با مجاری صفراوی ارتباط دارند)، کیست‌های قفسه صدري و داخل جمجمه‌ای و مناطقی که انجام PAIR غیرممکن است، درمان انتخابی همچنان جراحی است. روش جراحی ترجیحی در مورد کیست‌های کبدی، سیستکتومی توتال است که در آن کل کیست و بافت فیروز اطراف آن برداشته می‌شوند. مطالعات اخیر نشان می‌دهند که بسیاری از کیست‌ها می‌توانند با ایمنی توسط

1- Percutaneous Aspiration, Infusion of scolicalidal agents and Reaspiration



شکل ۲-۲۳۵

برنامه درمان بیماری هیداتید کیستیک که در اثر اکینوкокوس گرانولوزوس به وجود آمده باید براساس قابلیت زنده ماندن انگل باشد، که می توان آن را با استفاده از نمای رادیوگرافیک تخمین زد. مرحله بندی توسط مطالعات تصویربرداری از جمله سونوگرافی، CT یا MRI انجام می شود و شامل ضایعاتی است که به فعال، بینابینی و غیرفعال تقسیم بندی می شود. کیست های معاد شامل انواع CL (ضایعه کیستیک بدون دیواره کیست قابل مشاهده)، CE1 (دیواره کیست قابل مشاهده و اکوی داخلی [علامت دانه بر])، CE2 (دیواره کیست قابل مشاهده و تیغه های داخلی) است. کیست های بیایی ممکن است غشاهای لامینار جدا شده داشته باشد (CE3a) یا ممکن است تا حدودی جمع شده باشد (CE3b). کیست های غیرفعال شامل نوع CE4 (توده غیرهمگن) و CE5 (یک کیست با دیواره ضخیم کلسیفیه) است.

توصیه نمی شود که علت آن بروز هیپرناترمی، مسمومیت یا کلاتریت اسکروزان است. آلبندازول که علیه اکینوкокوس فعال است باید به صورت کمکی تجویز شود و از چندین روز پیش از رزکسیون کبد آغاز شده و در مورد ۱. گرانولوزوس تا چند هفته پس از آن ادامه یابد. پرازیکوانتل (50 mg/kg روزانه به مدت ۲

لاپاروسکوپی یا جراحی روباتیک خارج شوند. خطراتی که در اثر نشت مایع در حین جراحی یا PAIR ایجاد می شوند شامل آنافیلاکسی و انتشار پروتواسکولکس های عفونت زا است. توجه دقیق برای جلوگیری از ریختن کیست موجب به حداقل رساندن عارضه دوم می شود. تزریق داروهای اسکولکس کش دیگر

در میان تمام سستودها است. *H. nana* در هر دو منطقه معتدل و گرم زمین اندمیک است. عفونت به شیوه مدفوعی - دهانی گسترش می‌یابد.

اتیولوژی و بیماری‌زایی هیمنولپیس نانا تنها سستود انسانی است که نیاز به میزبان واسطه ندارد. هر دو فاز لاروی و بالغ چرخه زندگی در بدن همان انسان رخ می‌دهد. کرم بالغ که کوچکترین کرم نواری انگل انسان است، حدود ۲ سانتیمتر طول دارد و در قسمت پروکسیمال ایلئوم سکنی می‌گزیند. پروگلوته‌ها که کاملاً کوچک‌اند و به ندرت در مدفوع دیده می‌شوند، تخم‌هایی کروی به قطر ۳۰ تا ۴۴ میکرومتر آزاد می‌کنند که هر کدام حاوی یک اونکوسفر با ۶ قلاب است. تخم‌ها بلافاصله عفونت‌زا هستند و در محیط خارج نمی‌توانند بیش از ۱۰ روز زنده بمانند. وقتی تخم توسط یک میزبان تازه بلعیده می‌شود، اونکوسفر آزاد می‌شود، پرزهای روده‌ای را سوراخ می‌کند و تبدیل به لاور سیستمی سرکوتید می‌شود. لارو به سمت عقب و به درون لومن روده مهاجرت می‌کند، به مخاط می‌چسبد و و طی ۱۰ تا ۱۲ روز تبدیل به کرم بالغ می‌شود. ممکن است تخم‌ها پیش از دفع شدن یا مدفوع، باز شده و باعث عفونت خودبخود درونی و افزایش تعداد کرم‌های روده‌ای شوند. با وجود اینکه طول دوره زندگی هیمنولپیس نانا بالغ تنها حدود ۴ تا ۱۰ هفته است، چرخه‌ی عفونت خودبخود باعث تداوم عفونت می‌شود.

تظاهرات بالینی عفونت هیمنولپیس نانا حتی در صورت وجود تعداد زیادی کرم در روده، معمولاً بدون علامت است. هنگامی که آلودگی شدید می‌شود، کاهش وزن، درد شکم و اسهال ظاهر می‌شود.

تشخیص عفونت با یافتن تخم‌ها در مدفوع تشخیص داده می‌شود.

درمان

هیمنولپیزیس نانا

پرازیکوانتل (۲۵ mg/kg یک مرتبه) درمان انتخابی است، چرا که علیه کرم بالغ و سیستمی سرکوتیدها در پرزهای روده‌ای مؤثر است. نیتازوکسانید (۵۰۰ mg دو بار در روز برای ۳ روز) به عنوان

هفته یا هفتگی در تمام طول دوره درمان با آلبندازول) می‌تواند مرگ پروتواسکولکس‌ها را تسریع نماید. درمان دارویی با آلبندازول به تنهایی، برای ۱۲ هفته تا ۶ ماه منجر به علاج حدود ۳۰٪ بیماران و بهتر شدن ۵۰٪ دیگر از آنها می‌شود. در بسیاری از موارد شکست‌های درمانی، در عفونت‌های ۱. گرانولوزوس انجام PAIR یا دوره دیگر مصرف دارو موجب موفقیت درمان شده‌اند. پاسخ به درمان با مطالعات پرتونگاری سریال و توجه به اندازه و غلظت کیست به بهترین شکل قابل ارزیابی است. حتی بدون حضور هیچ پروتواسکولکس زنده‌ای، نمای رادیولوژیک بعضی کیست‌ها ممکن است کاملاً بهبود نیابد. برخی از این کیست‌های با نمای رادیولوژیک بهبودی نسبی (مثل CE5 یا CE4)، می‌توانند تنها با پیگیری مدیریت شوند.

در مورد عفونت با ۱. مولتی‌لوکولا ریس درمان انتخابی همچنان، جراحی است. برداشت کامل انگل بهترین شانس علاج را فراهم می‌آورد. درمان ادامه‌دار با آلبندازول، حداقل به مدت ۲ سال پس از درمان جراحی توصیه می‌شود. با روش تصویربرداری PET (Positron Emission Tomography) می‌توان فعالیت بیماری را پیگیری کرد. اکثر موارد در مرحله‌ای که برداشت کامل میسر نیست تشخیص داده می‌شوند؛ در این گونه موارد، باید درمان با آلبندازول را همراه با کنترل دقیق برای همیشه ادامه داد. در برخی موارد پیوند کبد نیز به کار می‌رود که علت آن اندازه برشی است که الزاماً باید از کبد برداشته شود. با این وجود سرکوب مداوم سیستم ایمنی به نفع تکثیر لاروهای ۱. مولتی‌لوکولا ریس و عفونت مجدد پیوند است. بنابراین درمان نامحدود با آلبندازول ضروری است.

پیشگیری در مناطق اندمیک، می‌توان با تجویز پرازیکوانتل برای سگ آلوده، ممانعت از دسترسی سگ‌ها به احشاء حیوانات آلوده یا با واکسینه کردن گوسفندان، از اکینوкокوزیس پیشگیری کرد. محدود کردن تعداد سگ‌های ولگرد در کاهش شیوع عفونت بین انسان‌ها مفید است. در اروپا، عفونت ۱. مولتی‌لوکولا ریس با باغبانی مرتبط شده است؛ باید هنگام کار با خاک از دستکش استفاده کرد. طعمه آغشته به پرازیکوانتل نیز برای درمان کرم‌های نواری در سگ‌سانان وحشی به کار رفته است.

■ هیمنولپیزیس نانا

عفونت با هیمنولپیس نانا^۱ (کرم نواری کوتوله) شایع‌ترین عفونت

شکمی و انسداد روده شود؛ در موارد نادر کلانژیت یا کله سیستیت به علت مهاجرت پروگلوتیدها رخ می‌دهد.

چون کرم نواری د. لاتوم مقادیر زیادی ویتامین B₁₂ جذب می‌کند و مانع جذب B₁₂ در ایلئوم می‌شود، ممکن است کمبود ویتامین B₁₂ پدید آید، که به‌طور ناشایع منجر به آنمی مگالوبلاستیک شبیه آنمی پرینیشوز می‌شود و ممکن است منجر به عوارض عصبی شود.

تشخیص تشخیص با یافتن تخم‌های کاراکترستیک در مدفوع به آسانی صورت می‌گیرد. تخم‌ها یک پوسته با یک اپرکولوم (کلاهک) در یک انتها و یک برجستگی در طرف دیگر دارند. ممکن است ائوزینوفیلی خفیف تا متوسط یافت شود.

درمان

دیفیلوبوتریازیس

پرازیکوانتل (۵-۱۰ mg/kg یک مرتبه) بسیار مؤثر دارد. اگر علایم کمبود ویتامین B₁₂ ظاهر شود، ویتامین B₁₂ تزریقی باید تجویز شود.

پیشگیری حرارت دادن ماهی تا ۵۴°C به مدت ۵ دقیقه یا انجماد در دمای ۱۸°C- برای ۲۴ ساعت از انتقال عفونت جلوگیری می‌کند. قراردادن ماهی در آب نمک با غلظت نمک بالا به مدت طولانی تخم‌ها را می‌کشد.

دییپیدیاژیس

دییپیدیدوم کانینوم^۲، یک کرم نواری شایع در سگ‌ها و گربه‌ها است که می‌تواند به صورت اتفاقی انسان را مبتلا کند. سگ‌ها، گربه‌ها و گاهی انسان‌ها با بلعیدن کک‌های حامل سیستی‌سرکوتید مبتلا می‌شوند. احتمال ابتلای کودکان بیشتر از بزرگسالان است. اکثر عفونت‌ها بدون علامت هستند، ولی علائم مبهم شکمی یا وجود قطعات کرم در مدفوع ممکن است رخ دهد. تشخیص با یافتن پروگلوتیدها یا تخم انگل در مدفوع میسر می‌شود. مانند عفونت د. لاتوس، درمان با پرازیکوانتل است. پیشگیری شامل درمان ضد کرم و کنترل کک در سگ‌ها و گربه‌های خانگی است.

پیشگیری بهداشت فردی مناسب و بهبود بهداشت جامعه می‌تواند بیماری را ریشه کن کند. اپیدمی‌ها با دارو درمانی جمعیت‌ها و ارتقای سطح بهداشت، کنترل شده است.

■ هیمنولپیاژیس دیمینوتا

هیمنولپیس دیمینوتا، سستود جوندگان است و گاهی کودکان کوچکی را مبتلا می‌کند که کرم بالغ را در غذاهای غله‌ای خامی که با کک یا حشرات دیگری که در آنها لاور پرورش می‌یابد آلوده شده است، می‌خورند. عفونت معمولاً بدون علامت است و با یافتن تخم‌ها در مدفوع تشخیص داده می‌شود. درمان با پرازیکوانتل منجر به علاج در اکثر موارد شده است.

■ دیفیلوبوتریازیس

دیوتریوسفالوس لانوس^۱ (نام قبلی: دیفیلوبوتریوم لاتوم) و دیگر گونه‌های دیفیلوبوترید (از جمله آدنوسفالوس پاسیفیکوس و دیوتریوسفالوس nihonkaiensis) در دریاچه‌ها، رودخانه‌ها و دلتاهای نیمکره‌ی شمالی، آفریقای مرکزی و آمریکای جنوبی یافت می‌شوند.

اتیولوژی و بیماری‌زایی کرم بالغ درازترین کرم نواری (تا ۲۵m) است، با بادکش‌هایی که روی اسکولکس درازش قرار دارند، به مخاط ایلئوم و گاهی ژژنوم می‌چسبد. کرم بالغ ۴۰۰۰-۳۰۰۰ پروگلوتید دارد که روزانه تقریباً یک میلیون تخم به‌داخل مدفوع آزاد می‌کند. اگر تخم به آب برسد، باز شده و یک جنین آزاد شناگر را رها می‌کند که می‌تواند توسط سخت‌پوستان کوچک آب شیرین (گونه‌های Cyclops یا Diaptomus) بلعیده شود. پس از اینکه سخت‌پوست آلوده حاوی پروسرکوتید توسط ماهی بلعیده شود، لارو به درون گوشت بدن ماهی مهاجرت کرده و تبدیل به لارو پلروسرکوتید یا لارو اسپارگانوم می‌شود. انسان با خوردن ماهی خام یا دودی آلوده مبتلا می‌شود. طی ۳-۵ هفته، کرم نواری در روده‌ی انسان به بلوغ می‌رسد.

تظاهرات بالینی اکثر عفونت‌های دیفیلوبوتریوم بدون علامت هستند. با این وجود علایمی مثل ناراحتی گدازای شکمی، اسهال، استفراغ، ضعف و کاهش وزن ممکن است وجود داشته باشد. گاهی اوقات عفونت می‌تواند منجر به درد حاد

■ اسپارگانوزیس

انسان می‌تواند با لارو اسپارگانوم یا پلروسرکوئید از کرم نواری *diphyllobothrid* از جنس *spirometra* آلوده شود. عفونت می‌تواند از طریق خوردن آب حاوی سیکلوپس آلوده، خوردن مار، پرند یا پستانداران آلوده یا استعمال لاشه آلوده به عنوان ضماط منتقل شود. کرم به آرامی در بافت‌ها حرکت می‌کند و عفونت به‌طور معمول به صورت تورم زیرجلدی ظاهر می‌شود. بافت‌های اطراف چشم ممکن است درگیر شود و اسپارگانوزیس چشمی می‌تواند چشم را تخریب کند. خارج کردن به وسیله جراحی برای درمان اسپارگانوزیس موضعی به‌کار می‌رود.

■ کوئنوروزیس

این عفونت نادر انسان به وسیله مرحله لاروی (*coenurus*) از کرم نواری سگ *Taenia multiceps* یا *T. serialis*، منجر به ضایعه کیستیک فضاگیر می‌شود. همانند سیستی‌سرکوزیس، درگیری سیستم اعصاب مرکزی و بافت زیر جلدی از همه شایع‌تر است. هم تشخیص قطعی و هم درمان نیازمند خارج کردن ضایعه به وسیله جراحی است. داروهای شیمیایی به‌طور کلی مؤثر نیستند.

■ برای مطالعه بیشتر

- BRUNETTI E et al: Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Trop* 1:114, 2010.
- DEL BRUTTO OH et al: Revised diagnostic criteria for neurocysticercosis. *J Neurol Sci* 372:202, 2017.
- KERN P et al: The echinococcoses: Diagnosis, clinical management and burden of disease. *Adv Parasitol* 96:259, 2017.
- NASH TE et al: Natural history of treated subarachnoid neurocysticercosis. *Am J Trop Med Hyg* 102:78, 2020.
- SCHOLZ T et al: Update on the human broad tapeworm (genus *Diphyllobothrium*), including clinical relevance. *Clin Microbiol Rev* 146:22, 2009.
- WEN H et al: Echinococcosis: Advances in the 21st century. *Clin Microbiol Rev* 32:e00075, 2019.
- WHITE AC Jr et al: Diagnosis and treatment of neurocysticercosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Clin Infect Dis* 66:1159, 2018.

نمایه

- آباکاویر، ۲۲۰، ۲۶۳، ۲۸۵
 آبسه کبدی آمیبی، ۵۲۹، ۵۳۱
 آبله ریکتزایی، ۷۳
 آبله مرغان، ۶۹، ۳۳۸
 آبله مرغان پری ناتال، ۷۱
 آبله مرغان مادرزادی، ۷۱
 آپوپتوز، ۲۰۱
 آپولیوپروتئین E، ۲۶۴
 آتازاناویر، ۲۵۳
 آتاکسی مخچه‌ای، ۳۴۴
 آتروپین، ۷۴
 آتوواکن - پروگوانیل، ۵۵۸
 آتوواکون، ۲۴۴، ۲۶۹
 آدفوویر، ۲۵۳
 آرتروپاتی مرتبط با HIV، ۲۵۸
 آرتروکونیدی، ۴۲۲
 آرتريت، ۶۱۷
 آرتريت پسوریاتیک، ۲۵۸
 آرتريت تک مفصلی، ۶۱
 آرتسونات - آمودیاکین، ۵۵۸
 آرتسونات - سولفادوکسین - پریمتامین، ۵۵۸
 آرتسونات - مفلوکین، ۵۵۸
 آرتمتر، ۵۵۵
 آرتمتر - لومفانترین، ۵۵۸
 آرتموتیل، ۵۵۵
 آرناویرید، ۳۵۷
 آرناویریدها، ۳۸۰
 آزمایش رنگی سابین - فلدمن، ۶۰۶
 آزمایش مقاومت HIV، ۲۳۳
 آزمایش مونواسپات، ۸۱
 آزمون آنتی‌بادی فلورسنت علیه آنتی‌ژن غشا، ۷۳
 آزمون تروفایل، ۲۳۴
 آزیترومايسين، ۲۶۹، ۵۸۵
 آسپرژیلوزیس، ۴۵۲
 آسپرژیلوزیس برونکوپولمونری آلرژیک، ۴۵۷
 آسپرژیلوزیس ریوی مزمن فیبروزدهنده، ۴۵۶
 آسپرژیلوزیس ریوی مهاجم، ۴۵۳
 آسپرژیلوزیس مغزی، ۴۵۵
 آسپرژیلوزیس منتشر، ۴۵۴
 آسپرژیلوس، ۲۶۳
 آسپرژیلوما (توب قارچی)، ۴۵۶
 آستروویروس‌ها، ۳۱۲
 اسکاریس لومبریکوئیدس، ۶۳۵
 آسم شدید همراه با حساسیت‌زایی قارچی، ۴۵۷
 آسیب پانکراس، ۲۵۳
 آسیکلوویر، ۵۹، ۶۳
 آکانتاموبا، ۲۶۳
 آگاماگلوبولینمی، ۳۲۲
 آلبندازول، ۶۵۳
 آلکالن فسفاتاز، ۸۷
 آلکیل فسفوکولین، ۵۸۰
 آلمتوزوماب، ۸۵
 آلوپورینول، ۵۸۵
 آمبولکتومی، ۴۵۶
 آمبوما، ۵۲۷
 امپرناویر، ۲۶۳
 آمپی‌سیلین، ۸۷
 آمفوتریسین لیپوزومال، ۲۶۵
 آمفوتریسین B، ۲۴۲، ۴۱۱، ۴۲۰، ۴۵۹، ۵۸۰
 آمفیزم بولوس، ۴۱۸
 آمیبیاز روده‌ای، ۵۲۸
 آمیبیسیدهای مجرای، ۵۳۱
 آمی‌تریپتیلین هیدروکلراید، ۷۴
 آمیکاسین، ۲۴۶
 آمینوگلیکوزید - آمینوسیکلیتول، ۵۸۰
 آنافیلاکسی، ۳۵۵
 آنالوگ نوکلئوتیدی، ۲۸۵
 آنالوگهای نوکلئوزیدی، ۲۸۵
 آنتی‌بادی‌های با خنثی‌کنندگی وسیع، ۱۹۳
 آنزیم اینتگراز، ۱۷۲

- آنزیم ترانس کریپتاز معکوس، ۱۷۰
آنژیواسترونزیلوس کانتونسیس، ۶۳۲
آنژیواسترونزیلیازیس، ۶۳۲
آنژیواسترونزیلیازیس شکمی، ۶۳۵، ۶۴۳
آنژیوماتوز باسیلی، ۲۷۳
آنسفالیت اروپای مرکزی / خاور دور
منتقله از طریق کتفه، ۳۷۳
آنسفالیت اسبی شرقی، ۳۷۷
آنسفالیت اسبی غربی، ۳۷۸
آنسفالیت اسبی ونزوئلایی، ۳۷۷
آنسفالیت توکسوپلاسمایی، ۲۶۹
آنسفالیت گرانولوماتوز آمیبی، ۵۳۴
آنکیلوستوما، ۶۳۷
آنکیلوستوما برازیلینس، ۶۳۲، ۶۳۸
آنکیلوستوما کانینوم، ۶۳۸
آنوسکوپی، ۱۱۷
آنیزاکیازیس، ۶۳۵، ۶۴۲
اثوزینوفیلی ریوی گرمسیری، ۶۴۹
اتامبوتول، ۲۴۶
اتراویرین، ۲۸۵
اثر بنیان گذار، ۱۷۶
اجسام سیتوپلاسمی، ۲۷۲
اجسام میله‌ای نخ‌مانند، ۲۷۱
اجسام نگری، ۳۴۹
اختلالات حرکتی، ۶۰۸
اختلال عصبی - شناختی همراه با HIV، ۲۲۰
اختلال موقعیت یابی، ۸۸
ادم حاد ریوی (سندرم زجر تنفسی حاد)، ۵۶۰
اریتروپاروویروس، ۱۰۰
اریترودرما، ۲۶۳
اریتما اینفکتیوزوم، ۱۰۱
اریتم اینفکتیوزوم، ۱۰۳
اریتم پتشی مانند، ۳۱۹
اریتم کهیری، ۳۱۹
اریتم مولتی فرم، ۳۱۹
ازوفازیت، ۸۷
اسپارگانوزیس، ۶۷۸
اسپلنومگالی فوق واکنشی مالاریایی، ۵۴۸
اسپوندیلوآرتروپاتی، ۲۵۸
اسپیرامایسین، ۶۱۲
اسپینارئوویرینه، ۳۶۴
استئوپروز، ۷۴
استاف اورئوس، ۷۰
استافیلوکوک آرتوس، ۴۶۷
استاوودین، ۲۸۵
استرپتوکوک پنومونیه، ۲۴۲
استرپتوکوک پیوژن، ۷۰
استروبیلا، ۶۶۷
استرونزیلوئیدز استرکوریس، ۶۴۰
استیل سالیسیلیک اسید، ۳۷۰
اسفرول، ۴۲۳
اسمیر پاپانیکولاو، ۲۸۰
اسهال، ۶۱۷
اسهال خونی، ۲۵۰
اسید رتینوئیک - سیس - ۹، ۲۷۷
اسید نوکلئیک، ۸۹
اسیدوز، ۵۴۶
اسیدوز توبولار کلیوی، ۲۵۸
اشیرشیا کلی، ۳۹۹
اشیرشیا کلی، ۵۳۴
اغمای درمانی، ۳۵۳
افاویرنز، ۲۸۵
افراد دارای بقای درازمدت، ۱۹۶
افراد دارای عدم پیشرفت درازمدت، ۱۹۶
افشانه شدن، ۴۱۵
اکیوکاندین، ۴۴۸
اکیوکاندین ها، ۴۱۳
اکیوکوکوس گرانولوزوس، ۶۷۳
اکیوکوکوس مولتی لوکولاریس، ۶۷۳
اکیوکوکوس ووگلی، ۶۷۳
اگزانتم، ۳۱۸
اگزانتم بوستون، ۳۱۹
اگزما هرپتیکوم، ۵۶
الگوی جغرافیایی - زمانی، ۳۰۹
امتریستابین، ۲۵۳، ۲۸۵
انتاموبا دیسپار، ۵۲۴
انتاموبا هیستولیتیکا، ۵۲۴
انترویبازیس (کرم سنجاقی)، ۶۴۱
انتروپاتی AIDS، ۲۵۱
انتروپاتی HIV، ۲۵۱
انتروکولیت نکروزان، ۳۱۱
انتقال پایدار، ۵۳۹
انتقال ناپایدار، ۵۳۹
انتکاویر، ۲۵۳
اندوسپور، ۴۲۳
انسفالوپاتی، ۳۸۵
انسفالوپاتی HIV، ۲۶۴
انسفالیت، ۳۱۷، ۳۷۱
انسفالیت ژاپنی، ۳۷۳
انسفالیت سن لوئی، ۳۷۳
انفوویتاید، ۲۹۰
انکودرماتیت موضعی، ۶۵۰
انواژیناسیون، ۳۱۱
اوربی ویروس، ۳۶۴
اورمی، ۳۴۴
اورنیدازول، ۵۳۱
اوروفارنکس، ۵۸
اوریون، ۳۳۸
اونکوسرکا ولولوس، ۶۵۲
ایتراکونازول، ۴۱۲، ۴۲۰، ۴۷۲
ایزوسپورا بلی، ۲۵۰
ایکتیوز، ۲۶۲

- ایمی کوئیمد، ۱۱۵
 اینترتاکال، ۴۲۵
 اینتراونتریکولار، ۴۲۵
 اینترتریگو، ۴۴۴
 اینتردیجیتالیس بلاستوماستیکا، ۴۴۴
 اینترفرون آلفا، ۸۳
 اینکومایکوزیس، ۴۸۱
 ایورمکتین، ۶۴۰، ۶۵۳
 بارتونلا، ۲۶۳، ۲۷۳
 بارتونلا کوینتانا، ۲۷۳
 بارتونلا هنسلا، ۲۷۳
 بازیدیوسپورها، ۴۳۷
 بالاموتیا ماندریلاریس، ۵۳۵
 بالانتیدیوم کلی، ۶۲۲
 بالانیت، ۴۴۴
 بتاگلوکان، ۴۴۴
 بثورات اگزانتمی، ۶۹
 بثورات پوشکی، ۴۴۴
 بثورات ماکولوپاولر، ۳۸۶
 برفک، ۲۴۸
 بروجیا مالایی، ۶۴۶
 برونکولیتیاژیس، ۴۱۸
 بلاستوسپور، ۴۴۱
 بلاستوسیسیتیس هومینیس، ۶۲۲
 بلاستومایکوزیس، ۴۲۰
 بلع مشکل، ۳۷۲
 بلوغ تمایل، ۱۹۳
 بوکاپاروویروس انسانی، ۹۹
 بوکاویروس انسانی، ۱۰۴
 بونیایرال، ۳۸۶
 بونیایرال ها، ۳۶۳، ۳۷۹
 بیرون زندگی اگزوفیتیک، ۴۴۴
 بیسموت سالیسیلات، ۳۱۱
 بیماری انتروسیتوزون بینوزی، ۲۵۰
 بیماری بازسازی ایمنی، ۲۵۹
 بیماری برگر، ۲۴۴
 بیماری پلورودینی، ۳۱۸
 بیماری پنجم، ۱۰۱، ۳۳۶
 بیماری پیوند علیه میزبان، ۷۲
 بیماری تب دار غیراختصاصی (گریپ تابستانی)، ۳۱۷
 بیماری خراش گریه، ۲۷۳، ۳۷۲
 بیماری دست - پا - دهان، ۳۱۹
 بیماری ریکتزایی، ۳۸۵
 بیماری رینو - ارییتال - سربرال، ۴۶۴
 بیماری شاگاس، ۲۶۸، ۲۷۰
 بیماری شریان کاروتید، ۲۱۹
 بیماری طناب نخاعی، ۲۷۰
 بیماری علامت دار، ۲۳۶
 بیماری کاسلمن چندکانونی، ۹۲
 بیماری کاسلمن چند مرکزی، ۲۸۰
 بیماری کاوازاکی، ۳۱۱
 بیماری کلیوی، ۲۲۰
 بیماری گونه‌ی سیلی خورده، ۱۰۱
 بیماری لایم، ۳۷۲
 بیماری منتشر نوزاد، ۳۱۷
 بیماری ناشی از ویروس چیکونگونیا، ۳۶۸
 بیماری‌های افتالمولوزیک، ۲۷۲
 بیماری هوچکین، ۲۷۵
 پاتوژنز سارکوم کاپوزی، ۲۲۲
 پاراکوکسیدئوئیدومایکوزیس، ۴۲۰، ۴۷۳
 پارانتوپلاستی، ۳۷۲
 پاروموایسین، ۵۳۱
 پاروموایسین، ۵۸۰، ۵۸۱
 پاروموایسین سولفات، ۵۸۵
 پاکلی تاکسل، ۲۷۸
 پانکراتیت ثانویه، ۲۵۰
 پدیده کشتن تماشاچی، ۲۲۶
 پدیده کوبنر، ۲۷۶
 پرازی کوانتل، ۶۷۱، ۶۷۷
 پردنیزولون، ۸۳
 پردنیزون، ۶۵۳
 پرگابالین، ۷۴
 پروتواسکولکس، ۶۷۳
 پروفیلاکسی اولیه، ۶۱۳
 پروفیلاکسی پس از تماس، ۳۵۳
 پروفیلاکسی پس از مواجهه، ۱۸۱
 پره‌اریتروسیتی، ۵۳۷
 پریکاردیت، ۳۱۸
 پریماکین، ۵۵۹
 پسوریازیس، ۲۶۲
 پشه آئدس، ۶۴۴
 پشه آنوفل، ۶۴۴
 پشه آنوفل گامبیا، ۵۴۰
 پشه‌بند آغشته به پرمترین، ۳۷۹
 پشه کولکس، ۶۴۴
 پلئوسیتوز، ۳۵۳
 پلئوسیتوز لنفوسیتیک، ۴۲۴
 پلاتی‌هلمینتس، ۶۵۵
 پلاسمودیوم فالسی پاروم، ۱۹۹
 پلاک‌های پی‌یر، ۳۱۴
 پلی‌آرتريت ایدمیک، ۳۶۹
 پلی‌ان‌لییدی - اکیونکاندین، ۴۶۹
 پلی‌رادیکولوپاتی، ۲۷۰
 پلی‌میوزیت، ۲۵۸
 پلی‌نوروپاتی حسی دیستال، ۲۷۱
 پنتامیدین، ۴۸۹
 پنتوکسی‌فیلین، ۵۸۵
 پنوموسیستیس، ۸۵، ۸۷، ۴۸۸
 پنوموسیستیس جیروسی، ۴۸۲
 پنوموسیستیس جیرووسی، ۲۳۲
 پنوموسیستیس جیرووکی، ۱۶۸
 پنوموسیستیس کارینی، ۴۸۲
 پنومونی بینایی ایدیوپاتیک، ۲۴۷

- پنومونیت، ۸۷، ۴۱۷
 پنومونیت بینابینی لوطرفه، ۶۰
 پنومونی واریسلایی، ۷۱
 پنی سیلیوم مارنفتی، ۲۷۴
 پورپورای ترومبوسیتوپنیک ناشناخته، ۱۰۲
 پوساکو، ۴۷۰
 پوساکونازول، ۴۲۰
 پولیومیلیت فلج‌کننده، ۳۱۵
 پولیومیلیت مرتبط با واکسن، ۳۱۶
 پونکسیون کمری، ۶۳۴
 پیتروسیپوروم، ۲۶۲
 پیروپتوز، ۲۰۱
 پیریدوکسین، ۲۴۵
 پیریمتامین، ۲۶۹
 پیکوبیرناویروس‌ها، ۳۱۳
 پیونوموتوراکس، ۴۲۳
 تاکی‌پنه، ۸۸
 تب تیفوئید، ۳۸۵
 تب خونریزی‌دهنده همراه با سندرم کلیوی، ۳۸۷
 تب خونریزی‌دهنده آرژانتینی، ۳۸۶
 تب خونریزی‌دهنده کریمه - کونگو، ۳۸۸
 تب دره ریفت، ۳۸۹
 تب راجعه، ۳۸۵
 تب زرد، ۴۰۰
 تب سنگر، ۲۷۳
 تب لاسا، ۳۸۶
 تتراپاروویروس، ۱۰۴
 تتراسیکلین، ۵۵۹
 تتراکلیسین هیدروپریدید، ۵۳۲
 تحلیل فراگیر، ۲۷۴
 ترانس‌لوکاسیون میکروبی، ۲۰۰
 ترینافین، ۴۸۰
 تریونما پالیدوم، ۱۷۸
 ترمور، ۳۷۲
 ترومبوسپونددین - ۱، ۱۸۳
 ترومبوسیتوپنی ایدیوپاتیک، ۶۱
 ترومبوفلیت، ۵۸۰
 تری‌آزول، ۴۲۵
 تریپانوزوم کروز، ۲۷۰
 تریشینلا، ۶۳۰
 تریشینلا پسودواسپیرالیس، ۶۲۸
 تریشینلا ناتیوا، ۶۲۸
 تریشینلا نلسونی، ۶۲۸
 تریشینلوز، ۶۲۸
 تری‌فلورو تیمیدین، ۶۴
 تریکواسترون‌ژیلوس، ۶۴۲
 تریکواسترون‌ژیلیازیس، ۶۳۵
 تریکوریس تریکورا، ۶۴۱
 تریکوسپورون، ۴۷۹
 تریکوموناس واژینالیس، ۱۷۸، ۶۲۲
 تریکومونیاژیس، ۶۲۲
 تری‌گلیسریدهای پلاسما، ۲۵۵
 تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول، ۶۲۰
 تست آنتی‌بادی فلوتورسنت مستقیم، ۳۵۲
 تست ایمونودیفوزیون، ۴۲۰
 تست حساسیت، ۴۶۰
 تشنج، ۲۶۷، ۳۸۵
 تقویت آنتی‌بادی، ۲۲۵
 تنوفویر، ۲۵۳، ۲۸۵
 تنیا آسیاتیکا، ۶۶۸
 تنیا سازیناتا، ۶۷۲
 تنیا سولیوم، ۶۷۲
 توالی‌یابی نکست ژن، ۲۹۵
 توپ قارچی سینوس، ۴۵۷
 تورم‌های دوره‌ای کالابار، ۶۵۲
 توروویروس‌ها، ۳۱۲
 توکسوپلاسما، ۲۶۹
 توکسوپلاسما گوندی، ۲۳۲، ۶۰۱
 توکسوپلاسموز، ۸۶، ۲۶۸، ۳۳۶
 توکسوپلاسموز چشمی، ۶۱۲
 توکسوپلاسموز حاد، ۶۱۳
 توکسوپلاسموز مادرزادی، ۶۰۸
 توکسوکارا، ۶۳۲
 توکسوکارا کانیس، ۶۳۱
 توکسوکارا کتی، ۶۳۱
 توگو‌توویروس (ارتومیکسوویریده)، ۳۷۱
 تونیکا آلبوژینا، ۳۴۵
 توهما (هالوسیناسیون)، ۳۵۰
 تیرانایر، ۲۶۳
 تیمیدین کیناز، ۶۴
 تینه‌آ آنگوویوم، ۴۸۱
 تینه‌آ پدیس، ۴۸۱
 تینه‌آ کاپیتیس، ۴۸۱
 تینه‌آ کروریس، ۴۸۱
 تینه‌آ کوریوریس، ۴۸۱
 تینه‌آ ورسیکالر، ۴۸۰
 تینیدازول، ۵۳۱
 جنتامایسین، ۵۸۵
 جوهر هندی، ۲۶۵
 چرخه‌های خودالقایی، ۶۳۹
 چرخه‌سیلواتیک، ۳۹۲
 چسبندگی سلولی، ۵۴۱
 خارش زمین، ۶۳۸
 خونریزی‌های چندکانونی، ۳۸۵
 داپسون، ۲۷۱، ۵۸۵
 داروناویر، ۲۶۳
 داکسی‌کولات، ۵۸۲
 دانوروپرسین لیپوزومی، ۲۷۷
 دراگونکولوس مدینسیس، ۶۵۴
 درد شکم، ۶۱۷
 درد کرامپی شکم، ۲۵۰
 درگیری CNS، ۲۸۵

- درماتومیوزیت انتروویروسی، ۳۲۲
 درماتیت سبورئیک، ۲۶۲
 دفع زیاد گاز، ۶۱۷
 دلاویردین، ۲۸۵
 دمتیاکوس، ۴۷۵
 دمانس (زوال عقل) ناشی از HIV، ۲۶۴
 دمانس ناشی از HIV، ۲۶۶
 دنگ شدید، ۳۹۰
 دوکسوروبیسین لیپوزومی، ۲۷۷
 دهیدروآرتمیزینین - پپراکین، ۵۵۸
 دیابت، ۳۴۴
 دیابت شیرین، ۲۷۱، ۷۴
 دیابت قندی نوع I، ۳۱۱
 دی‌انتامویا فرازیلیس، ۶۲۲
 دیپلیدیوم کانینوم، ۶۷۷
 دیدانوزین، ۲۸۵
 دی‌دزوکسی نوکلئوزید، ۲۷۱
 دیروفیلاریا، ۶۵۳
 دیسمتری، ۶۰۸
 دی‌سولفیرام، ۵۳۱
 رتئوپریده، ۳۶۴
 رابدوویریده، ۳۶۴
 راش روزئولا، ۳۳۰
 رانیون، ۲۴۵
 رتینیت، ۸۷
 رتینیت نکروزدهنده دوطرفه، ۲۷۲
 رتینیت CMV، ۹۱
 رنگ‌آمیزی پرئودیک اسید - شیف، ۴۱۱، ۴۶۶
 رنگ‌آمیزی کالکوفلوئور سفید، ۴۱۱
 رنگ‌آمیزی گوموری متنامین سیلور، ۴۱۱
 رنگ‌آمیزی وارتین - استاری، ۲۷۳
 رنگ‌آمیزی همتوکسیلین - اتوزین، ۴۲۵
 روی‌ویروس، ۳۳۴
 روتاویروس، ۳۰۷
 رودوککوس اکویی، ۲۴۶
 روزئولا، ۳۳۶
 روش اندونوکلئازی قطعه‌بر، ۵۰
 روش بکرزایی، ۶۳۹
 روش جوهر هندی، ۴۱۱
 روش سادرین بلات، ۲۶۶
 ریتوکسیمب، ۸۳
 ریغابوتین، ۲۴۶، ۲۴۹
 ریفامپین، ۵۸۵
 زالسیتابین، ۲۸۵
 زبان‌پریشی، ۶۰۸
 زخم‌های آفتی، ۲۴۸
 زگیل‌های تناسلی، ۱۰۵
 زوال عقل، ۴۳۸
 زونای چشمی، ۷۱
 زیدوودین، ۲۶۴، ۲۷۲، ۲۸۵
 ژنزیوواستوماتیت، ۵۶
 ژنوم HIV، ۱۷۴
 زیاردیا، ۶۱۷
 سایوویروس‌ها، ۳۰۴
 سارکوئیدوز، ۳۴۴
 سارکوم کاپوزی، ۲۷۵
 سالمونلا، ۲۴۹
 سیتی‌سمی منگوکوکی، ۳۹۹
 سپسیس باکتریایی، ۸۶
 ستیزه‌جویی، ۲۵۰
 سدورئوویرینه، ۳۶۴
 سدیم استیوگلوکونات، ۵۸۰
 سدیم داکسی‌کلات ۱٪، ۴۰۳
 سرخجه اکتسابی، ۳۳۵
 سرخک، ۳۳۶، ۴۰۰
 سرطان مهاجم دهانه‌ی رحم، ۲۸۰
 سرفه بدون خلط، ۸۸
 سرمادرمانی، ۱۱۵، ۱۱۶، ۲۷۷
 سرمالرز، ۵۴۲
 سروکمپلکس تاکاریب، ۳۵۷
 سکنه مغزی، ۲۷۰
 سل حفره‌ای، ۴۱۶
 سلنیوم سولفید، ۴۸۰
 سلول‌های T یاریگر، ۱۹۳
 سلول‌های دندرتیک، ۲۱۰
 سلول‌های لانگرهانس، ۲۱۰
 سلول‌های B، ۲۰۸
 سلول‌های NK، ۲۲۷
 سلول‌های T تنظیم‌کننده، ۲۰۷
 سنجش ایمنی آنزیمی، ۲۲۸
 سنجش یافتن آنتی‌ژن p24، ۲۳۰
 سندرم استیونس - جانسون، ۲۶۳
 سندرم التهابی بازسازی ایمنی، ۲۰۲، ۴۸۹
 سندرم پارینود، ۳۴۴
 سندرم پس از پولیو، ۳۱۶
 سندرم تب شدید همراه ترومبوسیتوپنی، ۳۹۰
 سندرم تب و میالژی، ۳۷۹
 سندرم چرک اشتراوس، ۶۴۹
 سندرم حاد HIV، ۱۹۱
 سندرم رامزی هانت، ۷۲
 سندرم رایتز، ۲۵۸
 سندرم سرخجه مادرزادی، ۳۳۴، ۳۳۶، ۳۳۷
 سندرم شوگرن، ۳۴۴
 سندرم شوگرن اولیه، ۲۵۸
 سندرم فعالسازی مجدد ریوی، ۲۴۶
 سندرم گیلن باره، ۶۰، ۳۴۴
 سندرم گیلن باره، ۳۱۸
 سندرم لنفوپرولیفراتیو بعد از پیوند EBV، ۸۳
 سندرم لنفوپرولیفراتیو وابسته به

- کروموزوم X، ۷۹
سندرم لنفوسیتوز ارتشاحی منتشر، ۲۵۸
سندرم لوفلر، ۶۳۶
سندرم لیپودیستروفی، ۲۸۵
سندرم مافین بلوبری، ۳۳۶
سندرم مرگ ناگهانی نوزاد، ۳۱۱
سندرم مفصلی دردناک، ۲۵۸
سندرم نفروتیک، ۲۵۴
سندرم نکروز حاد شبکه، ۲۷۲
سندرم Limb-girdle، ۳۷۲
سندرم Mikulicz، ۳۴۴
سودوسپوریوم، ۴۷۹
سولفادیازین، ۴۸۸، ۲۶۹
سیروفلوکساسین، ۲۴۶
سیتومگالوویروس، ۸۴، ۸۲
سیدورناوویروس، ۳۶۴
سیدوفوویر، ۲۷۲، ۹۱، ۶۴
سیستوایزوسپورا بلی، ۶۱۹، ۵۲۴
سیستوایزوسپوریا، ۶۱۹
سیستی سرکوز، ۶۶۷
سیستی سرکوزیس، ۶۷۱
سیفلیس، ۸۶، ۲۵۴
سیکلوپس، ۶۳۴
سیکلودکستین، ۴۱۳
سیکلوسپورا، ۶۲۰
سیگمویلدوسکوپی، ۱۱۷
سینکونیسیم، ۵۵۹
سینوزیت مزمن گرانولوماتوز، ۴۵۷
سینوزیت مهاجم، ۴۵۳
سینوزیت مهاجم مزمن، ۴۵۷
شوگ توزیعی، ۴۸۷
شیزوگونی، ۵۳۷
شیزونت، ۵۳۷
شیگلا، ۲۴۹
شیگلوز، ۳۹۹، ۲۸۵
- شیلوری، ۶۴۶
عامل نکروز توموری، ۵۰
عفونت آسپریلوس، ۲۴۶
عفونت با ویروس نیل غربی، ۳۷۳
عفونت با ویروس Rocio، ۳۷۳
عفونت پری ناتال CMV، ۸۶
عفونت ترماتود، ۶۵۵
عفونت حاد HIV، ۲۳۵
عفونت مادرزادی CMV، ۸۵
عفونت ویروس نیل غربی، ۳۷۵
عفونت ویروسی نیا، ۳۷۲
عفونت‌های ریکتریایی، ۴۰۰
عفونت EBV مزمن فعال، ۸۱
عفونت هیمنولیس نانا، ۶۷۶
عفونت HSV در حاملگی، ۶۱
عفونت HSV نوزادان، ۶۱
عقربک هرپسی، ۵۷، ۲۶۳
علامت رقص فیلاریا، ۶۴۶
غارنوردی، ۴۱۵
فائوهیقومایکوزیس، ۴۷۵
فارنژیت، ۵۶
فاز نهفته، ۵۱
فامسیکلوویر، ۶۴، ۷۴
فانژمی، ۴۲۴
فتوفوبی، ۲۶۴
فراوانی پیش‌سازهای CTL، ۲۲۷
فسفونات، ۶۷
فعالیت CTL خودبخودی، ۲۲۶
فقدان رفلکس‌های شکمی، ۳۷۲
فلای ویروس‌ها، ۳۷۳، ۳۸۲، ۳۹۰
فلبوتوموس، ۳۸۱، ۵۷۵
فلج اعصاب جمجمه‌ای، ۳۷۲، ۶۰۸
فلج بل، ۵۶
فلج شل، ۳۴۴
فلج عصب صورتی، ۳۴۴
- فلج کمر بند شانه‌ای لگنی، ۳۷۳
فلوسیتوزین، ۲۶۵، ۴۱۴، ۴۳۹
فلوفنازین هیدروکلراید، ۷۴
فلوکونازول، ۲۵۵، ۴۱۲، ۴۸۰
فوزاریوم، ۴۷۸
فوسامپرناویر، ۲۶۳
فوسکارنت، ۲۷۲
فوسکارنت (سدیم فوسفونوفورمات)، ۹۱
فولیکولیت، ۲۶۲
فولیکولیت پوستولی اتوزینوفیلی، ۲۶۲
فیبرومیالژی، ۲۵۸
فیکساسیون کمپلمان، ۴۲۰
قارچ‌های دوشکلی (دیمورفیک)، ۴۰۶
قطع پروفیلاکسی اولیه، ۶۱۴
قطع پروفیلاکسی ثانویه، ۶۱۴
کاپیلاریازیس، ۶۳۵
کاپیلاریا فلیپینتسیس، ۶۴۳
کاربامازین، ۲۷۱
کاردیومیوپاتی مرتبط با HIV، ۲۴۷
کارسینوم مهاجم دهانه‌ی رحم، ۲۷۵
کاسپوفانژین، ۴۱۴، ۴۴۰، ۴۵۹
کامپلوباکتر، ۲۴۹
کامپلوباکتر ژژونی، ۲۵۰
کاندیدا، ۵۶، ۲۴۸
کاندیدایز ولوواژینال، ۲۵۵
کاندیدایز پستی منتشر وسیع، ۴۴۴
کاندیدایز جلدی مخاطی، ۴۴۳
کاندیدایز جلدی مخاطی مزمن، ۴۴۴
کاندیدایز ولوواژینال، ۴۴۳
کپسول‌های زایا، ۶۷۳
کپک، ۴۰۶
کتامین، ۲۵۳
کتوکونازول، ۴۱۴، ۴۸۰
کراتیت، ۵۳۴
کراتیت نقطه‌ای، ۳۲۰

لکوپلاکی مویی دهانی، ۸۰	کوکسیدیوئیدس ایمیتیس، ۲۴۶	کرم آسکاریس، ۶۳۷
لکونی، ۸۷	کولیت، ۸۷	کرم‌های پهن، ۶۵۵
لکورین، ۲۶۹	کوندیلوما آکومیناتا، ۲۶۳	کریپتوسپوریدیوز، ۶۱۸
لکه پیشاهنگ، ۷۳	کوندیلوماتا آکومیناتا، ۱۰۵	کریپتوسپوریدیوم، ۶۱۹
لکه‌های پشم - پنبه‌ای، ۲۷۳	کوندیلوماتا لاتا، ۲۵۴	کریپتوسپوریدیوم پارووم، ۶۱۸
لنفادنوپاتی، ۴۷۳	کونژنکتیویت، ۵۸	کریپتوسپوریدیوم هومینیس، ۶۱۸
لنفادنوپاتی عمومی، ۲۶۰	کونژنکتیویت خونریزی‌دهنده حاد، ۳۲۰	کریپتوکوکوس نتوفورمانس، ۲۵۷
لنفوم اولیه CNS، ۲۷۹، ۶۰۸	کهریر، ۶۱۷	کریپتوکوکوز، ۲۸۱
لنفوم بورکیت، ۸۰	گاباپنتین، ۲۷۱، ۷۴	کریپتوکوکوزیس، ۴۳۶
لنفوم سلول کوچک بدون شکاف (لنفوم بورکیت)، ۲۷۹	گاستروانتریت، ۳۱۲	کریپتوکوکوس نتوفورمانس، ۴۷۹
لنفوم غیرهوچکین، ۲۷۵	گاستریت، ۸۷	کریپتوکوکوما، ۴۳۸، ۲۶۵
لنفوم CNS، ۲۶۸	گال نروژی، ۲۶۲	کک آبی، ۶۳۴
لنفوم‌های ایمنوبلاستیک، ۲۷۸	گاموپاتی منوکلونال، ۶۰۶	کلاریترومایسین، ۲۴۶
لوئس ملیگنا، ۲۵۴	گانسیکلوویر، ۲۷۲، ۹۰، ۶۴	کلامیدیا، ۱۰۷
لوآلوا، ۶۵۲	گرانزیم B، ۵۲	کلامیدیا تراکوماتیس، ۸۷، ۱۷۸، ۳۲۰
لوتزومیا، ۵۷۵	گرایش دوگانه، ۲۰۴	کلبسیلا رینواسکلروماتیس، ۴۶۷
لوسمی، ۲۷۵	گزیده‌ی عدم پیشرفت‌کنندگان، ۲۳۶	کلتی‌ویروس، ۳۶۴
لیپودیستروفی، ۲۵۵	گلوبوزید، ۱۰۱	کلسترول تام، ۲۵۵
لیدوکاین، ۷۴، ۱۱۵	گلوبولین ضد تیموسیت، ۸۵	کلستریدیوم دیفیسیل، ۲۵۲
لیشمانیاز احشایی، ۲۷۴، ۵۷۵	گلوومرولونفریت، ۶۱	کلوتریمازول، ۴۱۴
لیشمانیاز جلدی، ۵۸۲	گلیکوزوری، ۷۴	کلورین، ۳۱۳
لیشمانیاز جلدی پس از کالآ آزار، ۵۸۲	گناتوستومیا، ۶۳۴	کلوفازیمین، ۲۶۴
لیشمانیاز جلدی منتشر، ۵۸۵	گواندیم ایزوتیوسیانات، ۴۰۱	کله سیستیت، ۲۵۰
لیشمانیاز مخاطی، ۵۸۵	گیرنده شبه ناقوسی، ۲۱۰	کلیندامایسین، ۴۸۹، ۲۶۹
ماراویروک، ۲۳۴	لارو گناتوستوما اسپینیجروم، ۶۳۴	کما، ۳۸۵
ماکروئید، ۲۴۶	لارو مهاجر جلدی، ۶۳۲	کمبود ویتامین B12، ۲۷۱
ماکولوپاپول‌ها، ۷۰	لامی‌وودین، ۲۸۵، ۲۵۳	کمپلکس میکوباکتریوم آویوم، ۲۳۲
مالاریا در حاملگی، ۵۴۷	لپتوسپیروز، ۳۷۲، ۳۸۵، ۴۰۰	کمزیس، ۵۸
مالاریا در کودکان، ۵۴۸	لپتوسپیروزیس (تیفوس دردناک)، ۵۴۲	کنفوزیون (گیجی)، ۳۵۰
مالاریا فالسی پاروم، ۳۸۵	لژیونلا پنوموفیلا، ۵۳۲	کونئوروزیس، ۶۷۸
مالاریای فالسیپاروم شدید، ۵۴۴	لکواسفالوپاتی پیشرونده چندکانونی، ۲۶۸	کونئوروس، ۶۶۷
مالاریای مغزی، ۵۴۴	لکواسفالوپاتی چندکانونی پیشرونده، ۲۶۹	کوربورتینیت، ۵۸، ۲۷۳
مالاریای ناشی از انتقال خون، ۵۴۸	لکوپلاکی مویی، ۲۴۸	کوربومنزیت لنفوسیتی، ۳۵۷
مالاسریا، ۴۸۰		کوکسیدیوئیدز، ۴۲۲
		کوکسیدیوئیدومایکوزیس، ۴۲۰

- مالتیپیل میلوما، ۲۷۵
مانسونلا اوزاردی، ۶۵۳
مانسونلا پرستانس، ۶۵۳
مایکوباکتریوم توبرکولوزیس، ۱۹۹
مایکوباکتریوم مارینیوم، ۴۷۲
مایکوپلاسما پنومونیه، ۵۶
مایکوزیس های آندمیک، ۴۰۶
مایکوزیس های فرصت طلب، ۴۰۶
مترونیدازول، ۲۷۱، ۵۳۱
متوترکسات، ۶۷۲
متیل بنزنونیوم کلراید، ۵۸۵
متیل پردنیزولون، ۴۷۵
مجموعه‌ی دمانس AIDS، ۲۶۴
مخمر، ۴۰۶
مدیاستینیت فیبروزدهنده، ۴۲۱
مرحله افت فشارخون، ۳۸۷
مرحله الیگوری، ۳۸۸
مرحله پلی‌اوری، ۳۸۸
مروگونی داخل کبدی، ۵۳۷
مگلو مین آنتی مونات، ۵۸۰
مننژیت آسپتیک، ۲۶۴، ۳۱۵، ۳۱۷
مننژیت کریبتوکوکی، ۶۰۸
مننژیسموس، ۲۶۴، ۴۳۸
مننگوآنسفالیت، ۳۲۲
مننگوآنسفالیت کریبتوکوکی، ۴۳۹
منونوکلئوز CMV، ۸۷
منونوکلئوز هتروفیل منفی، ۸۲
موربیلی ویروس، ۳۲۶
موکور مایکوزیس، ۴۶۲
مولوسکوم تماسی، ۴۳۸
مولوسکوم کنتازیوزوم، ۲۶۵
مونوپارزی، ۳۷۲
مونوسیت، ۲۰۹
مونوفسفات، ۶۷
مهارکننده‌های انتقال رشته اینتگراز، ۲۸۸
مهارکننده‌های ورود، ۲۹۰
میکافانترین، ۴۴۰، ۴۵۹
میکروفیلامی، ۶۴۸
میکوباکتریوم بویس، ۲۴۵
میکوباکتریوم توبرکولوزیس، ۲۴۴
میلتفوزین، ۵۸۰، ۵۸۶
میلوپاتی، ۲۷۰
میلیت عرضی، ۳۴۴
میوپاتی، ۲۷۱
میوکارдит، ۳۱۸
ناپروکسن، ۳۷۰
نارسایی کبد، ۳۷۲
نشانگان پلی‌آرتروپاتی، ۱۰۱
نشانگان هموفاگوسیتیک، ۱۰۲
نفروپاتی مرتبط با HIV، ۲۵۴
نقایص حرکتی، ۶۰۸
نقایص نورولوژیک کانونی، ۲۶۸
نقص میدان بینایی، ۶۰۸
نقطه تنظیم، ۱۹۵
نکروز آدرنال، ۶۱
نکروز پیشرونده خارجی شبکیه، ۲۷۲
نکرولیز اپیدرم توکسیک، ۲۶۳
نگلریا، ۲۶۶
نگلریا فاوُلری، ۵۳۲
نماتودهای انگلی، ۶۲۸
نماتودهای رودهای، ۶۳۵
نوروپاتی محیطی، ۲۵۸
نوروپاتی‌های محیطی، ۲۷۱
نوروسیفیلیس، ۲۵۴، ۳۷۲
نورونوفازی، ۳۴۹
نوروویروس‌ها، ۳۰۴
نویراپین، ۲۸۵
نهفتگی بالینی، ۱۹۵
نهفتگی خارجی، ۳۵۶
نیتازوکسانید، ۳۱۱
نیتروایمیدازول، ۵۳۱
نیسریا گونوره، ۱۷۸
نیکلوزامید، ۶۷۱
واریسلا زوستر، ۶۹
واکسن چهار ظرفیتی (گارداسیل)، ۱۱۰
والاسیکلوویر، ۶۱، ۶۴، ۷۴
والگانسیکلوویر، ۹۰، ۲۷۲
وبا، ۳۱۲
وریکونازول، ۴۷۹
وزیکولوویروس، ۳۶۴
ولباشیا، ۶۴۸
ولوسکوم کنتازیوزوم، ۲۶۳
ووریکونازول، ۴۱۳
ووشریا بانکروفتی، ۶۴۶
ویترکومی جزیی، ۴۵۱
ویدارابین، ۶۴
ویروس آبله‌مرغان - زونا، ۵۶
ویروس آنسفالیت سن‌لویی، ۳۷۴
ویروس اِشتاین بار، ۸۰
ویروس ادموستون B، ۳۳۲
ویروس استوماتیت تاولی، ۳۵۵
ویروس انسفالیت منتقله از کنه، ۳۹۰
ویروس بولیویایی، ۳۸۶
ویروس بیماری جنگل کِیاسانور، ۳۹۰
ویروس تب خونریزی‌دهنده اُمسک، ۳۹۰
ویروس تب زرد، ۳۹۱
ویروس تربیک، ۳۸۳
ویروس زیکا، ۳۷۰
ویروس سیندبیس، ۳۷۰
ویروس گوسفندی ویسنا - مدی، ۲۶۴
ویروس لاسا، ۳۸۶
ویروس لیومبو، ۳۸۳
ویروس نلسون بای، ۳۲۵
ویروس‌های تب کنه‌ای کلرادو، ۳۸۳

- ویروس های R5، ۲۰۴
 ویروس های R5X4، ۲۰۴
 ویروس های X4، ۲۰۴
 وین بلاستین، ۲۷۷
 ویروس ملاکا و کامپر، ۳۲۵
 هاری آنسفالیتی، ۳۵۰
 هاری فلجی، ۳۵۱
 هاگ زایی، ۴۱۵
 هایپرآمونمی، ۳۷۲
 هپاتواسپلنومگالی، ۴۷۳
 هپاتواسپلنیک، ۴۱۶
 هپاتیت، ۸۷
 هپاتیت فولمینانت، ۳۱۷
 هپاتیت ویروسی فولمینانت، ۴۰۰
 هرپانترین، ۳۲۰
 هرپس زوستر (زونا)، ۷۱
 هرپس زوستر سینوسی، ۷۲
 هرپس سیمپلکس، ۶۰۸
 هرپس گلا دیاتورها، ۵۸
 هرپس ویروس سایمیری، ۲۲۲
 هرپس ویروس مرتبط با سارکوم کاپوزی، ۲۲۲
 هرپس ویروس هومینیس، ۵۰
 هموفیلتراسیون، ۵۵۵
 هموفیلوس دوکراهی، ۱۷۸
 همی پارزی، ۳۷۲
 هپینوزوئیت، ۵۳۷
 هیپوکسمی، ۸۸
 هیپوگلیسمی، ۵۴۵، ۵۶۰
 هیداتید، ۶۶۷
 هیدروپس فتالیس، ۱۰۲
 هیدروسفالی، ۳۴۴
 هیدروکسید پتاسیم، ۲۵۵
 هیستری هاری، ۳۵۳
 هیستوپلازما، ۲۴۷
 هیستوپلازما کپسولاتوم، ۴۱۵، ۲۵۳
 هیستوپلاسموز، ۲۴۶، ۲۷۳
 هیستوپلاسموزیس افریقایی، ۴۳۰
 هیستوپلاسموزیس حفرهای مزمن، ۴۱۸
 هیف های کاذب، ۴۴۱
 هیمنولیس دیمینوتا، ۶۷۷
 یدوکسیوریدین، ۶۴
 یلوکینول، ۵۳۱
 یوروپلازما یورولیتیکوم، ۸۷
 یووئیت قدامی، ۶۱۷

HARRISON'S[®]

PRINCIPLES OF

INTERNAL MEDICINE

Infectious Diseases
(Virus, Protozoa, AIDS, Helminth)

Joseph Loscalzo, MD, PhD; Anthony S. Fauci, MD
Dennis L. Kasper, MD; Stephen L. Hauser, MD
Dan. L. Longo, MD; J. Larry Jameson, MD, PhD

Translated by P. Ghavam, MD
Supervised by H. Emadi, MD



مرکز پخش: ۰۲۱۸۸۹۸۲۰۴۰
تهران، بلوار کشاورز، بین کارگر و ۱۶ آذر، شماره ۲۹۲
www.arjmandpub.com

